

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033573**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.06

(21) Номер заявки
201590262

(22) Дата подачи заявки
2013.08.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ, ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ КОБИМЕТИНИБА И ВЕМУРАФЕНИБА

(31) 61/684,673; 61/705,575; 61/706,026;
61/722,725; 61/780,708

(32) 2012.08.17; 2012.09.25; 2012.09.26;
2012.11.05; 2013.03.13

(33) US

(43) 2015.06.30

(86) PCT/EP2013/067050

(87) WO 2014/027056 2014.02.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Брэй Гордон, Чан Айрис Т. (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова И.И., Новоселова С.В., Дощечкина В.В., Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев А.С. (RU)

(56) Andreas R Baudy ET AL.: "FDG-PET is a good biomarker of both early response and acquired resistance in BRAF-V600 mutant melanomas treated with vemurafenib and the MEK inhibitor GDC-0973", EJNMMI Research 2012, 2:22, 31 May 2012 (2012-05-31), pages 1-10, XP055084944, Retrieved from the Internet: URL: http://www.ejnmmires.com/content/pdf/2_191-219X-2-22.pdf [retrieved on 2013-10-22] whole article, e.g. abstract; p. 3/10, right col., chapter "Results"; p. 4/10, right col., l. 31-33; p. 6/10, right col., l. 4 to p. 7/10, right col., l. 14; Conclusions

PAUL B. CHAPMAN ET AL.: "Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 364, no. 26, 30 June 2011 (2011-06-30), pages 2507-2516, XP055046207, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1103782 abstract; p. 2508, chapter "Patients"

WO-A2-2012068562

HALAIT HARKANWAL ET AL.: "Analytical performance of a real-time PCR-based assay for V600 mutations in the BRAF gene, used as the companion diagnostic test for the novel BRAF inhibitor vemurafenib in metastatic melanoma.", DIAGNOSTIC MOLECULAR PATHOLOGY: THE AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY, PART B MAR 2012, vol. 21, no. 1, March 2012 (2012-03), pages 1-8, XP008165901, ISSN: 1533-4066 whole document, particularly abstract, chapter "Materials and Methods"

WO-A2-2011104694

WO-A1-2011054620

(57) Изобретение относится к способу лечения неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, включающему введение пациенту первой композиции, которая содержит кобиметиниб или его фармацевтически приемлемую соль, и второй композиции, которая содержит вемурафениб или его фармацевтически приемлемую соль, причем кобиметиниб вводят в дозе 60 мг в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней и вемурафениб вводят в дозе 960 мг два раза в день каждый день цикла длительностью 28 дней.

B1

033573

033573

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет по первоначальной заявке США № 61/684,673, поданной 17 августа 2012 г, по первоначальной заявке США № 61/705,575, поданной 25 сентября 2012 г, по первоначальной заявке США № 61/706,026, поданной 26 сентября 2012 г, по первоначальной заявке США № 61/722,725, поданной 5 ноября 2012 г, а также по первоначальной заявке США № 61/780,708, поданной 13 марта 2013 г, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Настоящее изобретение относится в общем виде к области молекулярной биологии и к путям передачи сигналов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам лечения патологических состояний, таких как рак.

Уровень техники

Рак остается одной из наиболее смертельных угроз здоровью человека. Во всем мире количество случаев возникновения меланомы увеличивается в большей степени, чем степень возникновения любого другого рака человека (Roberts et al., Br. J. Dermatol (2002) 146:7-17, Boyle et al., Ann oncol (2004) 15:5-6). Хотя ежегодная частота заболеваемости внутри популяции варьирует, как правило, рост заболеваемости является большим в популяциях представителей европеоидной расы со светлой кожей (приблизительно 3 - 7% в год). Согласно имеющимся оценкам, каждый год во всем мире будет возникать приблизительно 132000 новых случаев меланомы и приблизительно 37000 смертей, вызванных меланомой. В США в 2009 году было зафиксировано 68720 новых случаев возникновения меланомы и 8650 смертей, вызванных меланомой (Jemal et al., CA Cancer J Clin (2009) 59:225-49). Исход болезни у пациентов, страдающих от меланомы, в высокой степени зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза. Метастатическая меланома представляет собой один из наиболее смертельно опасных вариантов рака. Несмотря на недавний успех в развитии новых терапий для лечения меланомы, подавляющее большинство пациентов, страдающих от меланомы, в конечном итоге становятся жертвами данной болезни. Вследствие этого остается значительная неудовлетворенная потребность в улучшении исхода в данном сегменте популяции пациентов, страдающих от меланомы.

Вемурафениб одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств) для лечения пациентов, страдающих от неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAFV600E, что было подтверждено с применением теста для определения мутации BRAF V600 cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test (см. ЗЕЛБОРАФ® [вемурафениб], инструкция по применению). Прием вемурафениба вызывал уменьшение риска смерти на 63% и уменьшение риска прогрессирования заболевания или смерти на 74% по сравнению с приемом дакарбазина (Chapman et al., NEJM (2011) 364 (26):2507-16). Более того, при лечении вемурафенибом частота ответа была неизменно выше 50% и медиана ОБ (общей выживаемости) составляла от 14 до 16 месяцев (Flaherty et al., NEJM (2010) 363:809-819; Chapman et al., id.; Sosman et al., NEJM (2012) 366(8):707).

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложен способ лечения патологического состояния, такого как рак, в котором ингибитор MEK объединен с ингибитором BRAF, вследствие чего обеспечивается значительная противоопухолевая активность. В частности, в настоящем изобретении представлены данные клинического исследования ингибитора BRAF в комбинации с ингибитором MEK на пациентах, страдающих от неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения (например, терапевтического лечения) пациента (взаимозаменяемо именуемого в настоящей заявке "индивидуум"), страдающего от рака, положительного по мутации BRAF^{V600}, причем указанный способ включает введение указанному пациенту (i) первой композиции, которая содержит [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-иодфенил)амино] фенил][3-гидрокси-3-[(2S)-2-пиперидинил]-1-азетидинил]метанон (соединение II) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения; и (ii) второй композиции, которая содержит {3-[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (соединение I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения (например, терапевтического лечения) пациента, страдающего от неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, причем указанный способ включает введение указанному пациенту (i) первой композиции, содержащей соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в дозе 60 мг (например, одна таблетка 60 мг) в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней; и (ii) второй композиции, содержащей соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в дозе 960 мг (например, четыре таблетки по 240 мг) два раза в день в дни 1-28 цикла длительностью 28 дней.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в по существу аморфной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая

соль указанного соединения находится в аморфной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в твердом молекулярном комплексе, образованном с ацетатсукцинатом гидроксипропилметилцеллюлозы таким образом, что указанное соединение является иммобилизованным в аморфной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (АС ГПМЦ) в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 1:9 до приблизительно 5:5, соответственно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 2:8 до приблизительно 4:6, соответственно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 3:7, соответственно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторая композиция содержит смесь, причем приблизительно 97 мас.% указанной смеси составляет вышеуказанный твердый молекулярный комплекс и приблизительно 3 мас.% указанной смеси составляет диоксид кремния. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторая композиция содержит суспензию вышеуказанного твердого молекулярного комплекса в фармацевтически приемлемом носителе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторая композиция представляет собой таблетку, содержащую твердый молекулярный комплекс соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (АС ГПМЦ). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме таблетки. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме таблетки 240 мг (т.е. таблетки, содержащей 240 мг соединения I). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме таблетки, которая продается как ЗЕЛБОРАФ®.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первая композиция, содержащая соединение II, содержит одно или несколько из следующих веществ: моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки, содержащей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанная таблетка содержит покрытие таблетки, в состав которого входят частично гидролизованный поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки 20 мг, в форме таблетки 40 мг или в форме таблетки 60 мг (т.е. таблетки, содержащей 60 мг соединения II). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки 60 мг. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения таблетка 60 мг предложена в упаковке для таблеток или в блистерной упаковке.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения введение доз может являться одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую композицию (содержащую соединение II) вводят последовательно после второй композиции (содержащей соединение I) (включая, но не ограничиваясь ими, следующие варианты: вводят одну или несколько таблеток, содержащих соединение I, а затем одну или несколько таблеток соединения II; вводят одну или несколько таблеток соединения I, затем одну или несколько таблеток соединения II, а затем одну или несколько таблеток соединения I). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую композицию вводят перед второй композицией. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторую композицию вводят перед первой композицией. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую композицию вводят одновременно со второй композицией. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую композицию вводят одновременно со второй композицией, после чего следует введение первого соединения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первая и вторая композиции предложены в форме комбинированного препарата (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - в форме таблетки). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторую дозу 960 мг (например, четыре таблетки по 240 мг) соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения вводят приблизительно через 12 часов после первой дозы 960 мг (например, четырех таблеток по 240 мг) соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения как соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, так и соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят перорально вместе с приемом пищи или без него. Со-

гласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения как соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, так и соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят перорально вместе с приемом пищи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения как соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, так и соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят перорально без приема пищи.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельная или метастатическая меланома представляет собой меланому, положительную по мутации BRAF^{V600}. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельная или метастатическая меланома представляет собой метастатическую меланому. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельная или метастатическая меланома представляет собой неоперабельную меланому. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее не подвергали лечению (например, вемурафенибом или ингибитором BRAF). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее подвергали лечению (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - без предшествующего лечения ингибитором BRAF).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутацию BRAF^{V600} определяют с помощью способа, включающего (а) осуществление анализа нуклеиновой кислоты, например, ДНК (например, геномной ДНК), экстрагированной из образца меланомы пациента, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирования; и (b) определение экспрессии BRAF^{V600} в указанном образце. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный образец меланомы представляет собой образец, зафиксированный в формалине и залитый парафином. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутацию BRAF^{V600} определяют с помощью способа, включающего (а) выделение ДНК (например, геномной ДНК) из образца меланомы пациента; (b) осуществление анализа нуклеиновой кислоты, например, ДНК, экстрагированной из образца меланомы пациента, методом ПЦР; и (c) определение экспрессии BRAF^{V600} в указанном образце. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный образец меланомы представляет собой образец, зафиксированный в формалине и залитый парафином.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент получает лечение неоперабельной или метастатической меланомы способом, включающим введение указанному пациенту (i) первой композиции, содержащей соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, в дозе 60 мг в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней; и (ii) второй композиции, содержащей соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, в дозе 960 мг два раза в день каждый день цикла длительностью 28 дней.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, описанного в настоящей заявке, присутствие мутации BRAF^{V600} определяют в результате оценки нуклеиновой кислоты BRAF. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения присутствие мутации BRAF^{V600} определяют с применением метода, который выбирают из: полимеразной цепной реакции (ПЦР) (включая, но не ограничиваясь ими, количественную ПЦР в реальном времени и аллель-специфичную ПЦР) или секвенирования (включая, но не ограничиваясь ими, секвенирование методом Сэнджера и/или пиросеквенирование). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения присутствие мутации BRAF^{V600} определяют с применением ПЦР или секвенирования. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения присутствие мутации BRAF^{V600} определяют методом, включающим (а) осуществление анализа геномной ДНК, экстрагированной из образца меланомы пациента, методом ПЦР; и (b) определение экспрессии мутантного полинуклеотида BRAF в результате секвенирования нуклеиновой кислоты, амплифицированной методом ПЦР. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный образец (образец меланомы) представляет собой образец, зафиксированный в формалине и залитый парафином. Указанный образец может быть получен до начала лечения пациента противораковым лекарственным средством. Указанный образец может быть получен из первичной опухоли или из метастатической опухоли. Указанный образец может быть получен, когда рак был диагностирован впервые, и/или, например, после того, как опухоль метастазировала. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный образец метастатической опухоли получен из легких, кожи, лимфатического узла, кости, печени, толстой кишки, щитовидной железы и/или яичника.

Данные и другие аспекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидными из следующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Следует понимать, что одно, некоторые или все из свойств различных вариантов реализации настоящего изобретения, описанных в настоящей заявке, могут быть объединены для образования других вариантов реализации настоящего изобретения.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлен план увеличения дозы для клинического исследования Фазы Ib, включающего лечение комбинацией вемурафениба и GDC-0973, которые вводят согласно одному из следующих режимов введения длительностью 28 дней: 14 дней подряд приема исследуемого препарата, после чего

следуют лекарственные каникулы длительностью 14 дней (14/14), 21 день подряд приема исследуемого препарата, после чего следуют лекарственные каникулы длительностью 7 дней (21/7), или непрерывный прием ежедневной дозы (28/0). Длительность каждого цикла лечения составляет 28 дней.

На фиг. 2 представлена схема введения доз для вемурафениба и GDC-0973 или плацебо. Показаны два цикла введения доз.

На фиг. 3 представлены характеристики пациентов.

На фиг. 4 представлены нежелательные явления, обусловленные приемом вемурафениба или GDC-0973, возникшие у всех пациентов.

На фиг. 5 представлены нежелательные явления, которые привели к прекращению терапии, уменьшению дозы и полному досрочному завершению приема препарата.

На фиг. 6 представлены изменения размера опухоли от исходного уровня до наилучшего ответа у пациентов, чье заболевание прогрессировало при предшествующем введении вемурафениба.

На фиг. 7 представлены изменения размера опухоли от исходного уровня до наилучшего ответа у пациентов, которые ранее не проходили курс лечения вемурафенибом.

На фиг. 8А и В представлено: А. Ответ пациента, чье заболевание прогрессировало во время предшествующего лечения вемурафенибом, после лечения вемурафенибом + GDC-0973 в форме изображения, полученного методом ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии). В. Дополнительные примеры ответов в форме изображений ПЭТ пациентов, чье заболевание прогрессировало во время предшествующего лечения вемурафенибом, которые получали лечение вемурафенибом + GDC-0973 (GDC).

Подробное описание изобретения

Способ лечения неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, включающий введение пациенту (i) первой композиции, которая содержит [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-[(2S)-2-пиперидинил]-1-азетидинил]метанон (соединение II) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения; и (ii) второй композиции, которая содержит {3-[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифтор-фенил}-амид пропан-1-сульфоновой кислоты (соединение I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, причем соединение II вводят в дозе 60 мг в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней и соединение I вводят в дозе 960 мг два раза в день каждый день цикла длительностью 28 дней.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем первую композицию вводят последовательно после второй композиции.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем первую композицию вводят одновременно со второй композицией.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в по существу аморфной форме.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в аморфной форме.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в твердом молекулярном комплексе, образованном с ацетатсукцинатом гидроксипропилметилцеллюлозы таким образом, что указанное соединение является иммобилизованным в аморфной форме.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 1:9 до приблизительно 5:5, соответственно.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 2:8 до приблизительно 4:6, соответственно.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении приблизительно 3:7, соответственно.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении 3:7, соответственно.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем вторая композиция содержит смесь, отличающуюся тем, что приблизительно 97 мас.% указанной смеси составляет указанный твердый молекулярный комплекс и приблизительно 3 мас.% указанной смеси составляет диоксид кремния.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем вторая композиция содержит суспензию указанного твердого молекулярного комплекса в фармацевтически приемлемом носителе.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем вторая композиция представляет собой таблетку, содержащую твердый молекулярный комплекс соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (АС ГПМЦ).

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем первая композиция содержит одно или несколько из следующих веществ: моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем соединение II предложено в форме таблетки, содержащей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем указанная таблетка содержит покрытие таблетки, в состав которого входят частично гидролизованный поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем соединение II предложено в форме таблетки 20 мг, в форме таблетки 40 мг или в форме таблетки 60 мг.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем вторую дозу 960 мг соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения вводят приблизительно через 12 часов после введения первой дозы 960 мг соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем как соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, так и соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят перорально вместе с приемом пищи или без него.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем неоперабельная или метастатическая меланома представляет собой меланому, положительную по мутации BRAF^{V600E}.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем неоперабельная или метастатическая меланома представляет собой метастатическую меланому.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем мутацию BRAF^{V600} определяют с помощью способа, включающего (а) осуществление анализа нуклеиновой кислоты, например, ДНК, экстрагированной из образца меланомы пациента, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирования; и (б) определение экспрессии BRAF^{V600} в указанном образце.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем указанный образец меланомы представляет собой образец, зафиксированный в формалине и залитый парафином.

Согласно другому варианту реализации в настоящем изобретении предложен вышеуказанный способ лечения, причем неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее не подвергали лечению.

I. Определения

В настоящей заявке "пациент" (взаимозаменяемо используется термин "индивидуум") представляет собой пациента человека. Пациент может представлять собой "пациента, страдающего от рака", т.е. лицо, которое страдает от одного или нескольких симптомов рака или которое подвержено риску возникновения одного или нескольких симптомов рака. Пациент может представлять собой "пациента, страдающего от меланомы", т.е. лицо, которое страдает от одного или нескольких симптомов меланомы или которое подвержено риску возникновения одного или нескольких симптомов меланомы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент может представлять собой "пациента, страдающего от неоперабельной или метастатической меланомы", т.е. лицо, которое страдает от одного или нескольких симптомов неоперабельной или метастатической меланомы или которое подвержено риску возникновения одного или нескольких симптомов неоперабельной или метастатической меланомы.

Термин "BRAF" в настоящей заявке относится, если не указано обратное, к любому нативному или модифицированному (нативным либо синтетическим путем) полипептиду BRAF. Термин "BRAF дикого типа", как правило, относится к полипептиду, содержащему аминокислотную последовательность существующего в природе белка BRAF.

Термин "вариант BRAF" в настоящей заявке относится к полипептиду BRAF, который содержит одну или несколько аминокислотных мутаций в нативной последовательности BRAF. В некоторых случаях одна или несколько аминокислотных мутаций включают аминокислотную замену или замены.

В настоящей заявке "меланома, положительная по мутации BRAF^{V600}" относится к меланоме пациента (например, неоперабельной или метастатической меланоме), в которой, как было установлено, экспрессируется BRAF^{V600}.

В настоящей заявке "меланома, положительная по мутации BRAF^{V600E}" относится к меланоме пациента (например, неоперабельной или метастатической меланоме), в которой, как было установлено, экспрессируется BRAF^{V600E}.

Мутация BRAF "V600" в настоящей заявке (взаимозаменяемо используется термин "BRAF^{V600}") относится к мутации в белке BRAF, при которой аминокислотный остаток валина в положении остатка 600 BRAF заменен другим аминокислотным остатком. "V600" также известна как "V599" согласно предшествующей системе нумерации (Kumar et al., Clin. Cancer Res. 9:3362-3368, 2003).

Мутация BRAF "V600E" в настоящей заявке относится к мутации в белке BRAF, при которой аминокислотный остаток валина в положении остатка 600 BRAF заменен глутаминовой кислотой. "V600E" также известна как "V599E" согласно предшествующей системе нумерации (Kumar et al., Clin. Cancer Res. 9:3362-3368, 2003).

Термин "мутация" в настоящей заявке означает отличие последовательности аминокислоты или нуклеиновой кислоты конкретного белка или нуклеиновой кислоты (гена, РНК) от белка или нуклеиновой кислоты дикого типа, соответственно. Мутантный белок или нуклеиновая кислота могут экспрессироваться с одного аллеля или могут быть обнаружены в одном аллеле (гетерозиготные мутации) или в обоих аллелях гена (гомозиготные мутации) и могут представлять собой соматические мутации или мутации зародышевой линии. В настоящем изобретении мутации, как правило, являются соматическими. Мутации включают перестройки последовательности, такие как инсерции, делеции, а также точечные мутации (в том числе полиморфизм отдельных нуклеотидов/аминокислот).

"Ингибировать" означает уменьшать или снижать активность, функцию и/или количество по сравнению с эталоном.

"Экспрессия" белка относится к преобразованию информации, закодированной в гене, в матричную РНК (мРНК), а затем в белок.

В настоящей заявке образец или клетка, в которых "экспрессируется" белок, представляющий интерес (такой как BRAF^{V600}, например BRAF^{V600E}) представляют собой образец или клетку, в которых, как было установлено, присутствует нуклеиновая кислота (например, ДНК или мРНК), кодирующая указанный белок, либо присутствует сам указанный белок, включая его фрагменты. Рак (например, неоперабельная или метастатическая меланома), в котором "экспрессируется" белок, представляющий интерес (такой как BRAF^{V600}, например BRAF^{V600E}), представляет собой рак (например, неоперабельную или метастатическую меланому), в образце которого, как было установлено, присутствует нуклеиновая кислота (например, ДНК или мРНК), кодирующая указанный белок, либо присутствует сам указанный белок, включая его фрагменты.

"Популяция" пациентов относится к группе пациентов, страдающих от рака, такой как пациенты, участвующие в клиническом исследовании, или пациенты, которым онкологами согласно руководствам FDA была назначена терапия для конкретного показания, такая как противораковая терапия неоперабельной или метастатической меланомы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанное показание представляет собой неоперабельную или метастатическую меланому, положительную по мутации BRAF^{V600}.

Для способа согласно настоящему изобретению термин "инструктирование" пациента означает предоставление указаний о применяемой терапии, лекарственном средстве, лечении, режимах лечения и тому подобном любым способом, но предпочтительно в письменной форме, такой как форма инструкций по применению или другого рекламного материала в письменной форме.

Для целей настоящей заявки пациент, страдающий от рака, "который ранее получал лечение", получал предшествующую противораковую терапию. Пациент, страдающий от неоперабельной или метастатической меланомы, "который ранее получал лечение", получал предшествующую терапию неоперабельной или метастатической меланомы.

"Противораковое лекарственное средство" представляет собой лекарственное средство, эффективное для лечения рака.

Термин "биомаркер" или "маркер" в настоящей заявке относится, как правило, к молекуле, в том числе к гену, мРНК, белку, углеводной структуре или гликолипиду, экспрессия или секреция которой в ткани или клетке либо на ткани или клетке может быть обнаружена известными способами (или способами, раскрытыми в настоящей заявке) и представляет собой прогноз или может быть использована для прогнозирования (или содействия прогнозированию) восприимчивости клетки, ткани или пациента к режимам лечения.

"Образец пациента" представляет собой результат отбора аналогичных клеток, полученных от пациента, страдающего от рака. Источником образца ткани или клеток может являться твердая ткань, такая как ткань свежего, замороженного и/или консервированного органа, или образец ткани, или образец, полученный в результате биопсии, или материал, полученный путем аспирации; кровь или любые компоненты крови; жидкости организма, такие как спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, пери-

тонеальная жидкость или тканевая жидкость; клетки, отобранные в любой момент внутриутробного развития или жизни субъекта. Образец ткани может содержать соединения, которые в норме не смешиваются с данной тканью в природе, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксаторы, питательные вещества, антибиотики или тому подобное. Примеры образцов опухоли в настоящей заявке включают, но не ограничиваются ими, образцы, полученные при биопсии опухоли, циркулирующие опухолевые клетки, сыворотку или плазму, циркулирующие в плазме белки, асцитическую жидкость, первичные культуры клеток или линии клеток, происходящие от опухолей или демонстрирующие свойства, подобные опухолям, а также консервированные образцы ткани, такие как зафиксированные в формалине, залитые парафином образцы опухоли или замороженные образцы опухоли. Согласно одному варианту реализации указанный образец представляет собой неоперабельную или метастатическую меланому.

"Эффективный ответ" пациента или "восприимчивость" пациента к лечению лекарственным средством и аналогичные формулировки относятся к клинической или терапевтической пользе, которую пациент, подверженный риску возникновения рака или страдающий от рака (например, от неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}), получает после введения противоракового лекарственного средства. Такая польза включает любое одно или несколько из следующих событий: продление выживаемости (в том числе общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания); приведение к объективному ответу (в том числе к полному ответу или частичному ответу); или признаки улучшения симптомов рака и т.д.

"Выживаемость" относится к пациенту, который остается живым, и включает общую выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования заболевания.

"Общая выживаемость" относится к пациенту, который остается живым в течение определенного периода времени с момента постановки диагноза или начала лечения.

"Выживаемость без прогрессирования заболевания" относится к пациенту, который остается живым без прогрессирования рака или без ухудшения его состояния.

"Продление выживаемости" означает увеличение общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, который получает лечение, по сравнению с пациентом, который не получает лечения (т.е. по сравнению с пациентом, который не получает лечение лекарственным препаратом) или по сравнению с пациентом, у которого не экспрессируется биомаркер на установленном уровне, и/или по сравнению с пациентом, которого лечат одобренным противораковым лекарственным средством, таким как вемурафениб.

"Объективный ответ" относится к измеряемому ответу, в том числе к полному ответу (CR, complete response) или к частичному ответу (PR, partial response).

"Полный ответ" или "CR" означает исчезновение всех признаков рака в ответ на лечение. Он не всегда означает, что рак был излечен.

"Частичный ответ" или "PR" относится к уменьшению размера одной или нескольких опухолей или поражений или к уменьшению распространения рака в организме в ответ на лечение.

"Лечение" относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического агента для лечения или предотвращения заболевания или нарушения у млекопитающих. В случае рака терапевтически эффективное количество терапевтического агента может уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер первичной опухоли; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; ингибировать до некоторой степени рост опухоли; и/или облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с нарушением. В зависимости от степени, в которой лекарственное средство может предотвратить рост и/или уничтожить существующие раковые клетки, оно может являться цитостатическим и/или цитотоксическим. В случае противораковой терапии эффективность *in vivo* можно измерить, например, путем оценки длительности выживаемости, времени до прогрессирования заболевания (TTP, time to progression), частоты ответа (RR, response rate), длительности ответа и/или качества жизни.

Термины "рак" и "раковый" относятся к физиологическому состоянию у млекопитающих или описывают такое физиологическое состояние, которое, как правило, характеризуется неконтролируемым ростом клеток. В данное определение включены доброкачественные и злокачественные опухоли. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения рак представляет собой неоперабельную или метастатическую меланому, в которой экспрессируется BRAF^{V600}, или было установлено, что в ней экспрессируется BRAF^{V600}.

Термин "полинуклеотид" при использовании в единственном или множественном числе, как правило, относится к любому полирибонуклеотиду или полидезоксирибонуклеотиду, который может представлять собой немодифицированную РНК или ДНК или модифицированную РНК или ДНК. Таким образом, например, полинуклеотиды, как определено в настоящей заявке, включают, без ограничения, одно- и двухцепочечную ДНК, ДНК, включая одно- и двухцепочечные области, одно- и двухцепочечную РНК, а также РНК, включая одно- и двухцепочечные области, гибридные молекулы, содержащие ДНК и

РНК, которые могут являться одноцепочечными или, наиболее часто, двухцепочечными или могут включать одно- и двухцепочечные области. Кроме того, термин "полинуклеотид" в настоящей заявке относится к трехцепочечной области, содержащей РНК или ДНК или содержащей как РНК, так и ДНК. Цепи в таких областях могут происходить от одной и той же молекулы или от различных молекул. Указанные области могут включать область одной или нескольких молекул, но наиболее часто включают область лишь некоторых молекул. Одна молекула области тройной спирали часто представляет собой олигонуклеотид. Термин "полинуклеотид" специфически включает кДНК. Термин включает ДНК (в том числе кДНК) и РНК, которые содержат одно или несколько модифицированных оснований. Таким образом, ДНК или РНК со скелетами, модифицированными для улучшения стабильности или для других целей, являются "полинуклеотидами" в том значении, которое данный термин имеет в настоящей заявке. Более того, ДНК или РНК, содержащие нетипичные основания, такие как инозин, или модифицированные основания, такие как меченные тритием основания, включены в термин "полинуклеотиды", как определено в настоящей заявке. Как правило, термин "полинуклеотид" охватывает все формы немодифицированных полинуклеотидов, модифицированных химическим, ферментативным и/или метаболическим способом, а также химические формы ДНК и РНК, типичные для вирусов и клеток, в том числе простых и сложных клеток.

"Инструкция по применению" означает инструкции, которые традиционно вкладывают в серийную упаковку терапевтических препаратов, содержащие информацию относительно показаний, применения, дозы, введения, противопоказаний, других терапевтических препаратов, которые можно принимать в комбинации с упакованным препаратом, и/или предупредительные надписи относительно применения таких терапевтических препаратов и т.д.

Термин "фармацевтический состав" относится к стерильному препарату, который находится в форме, позволяющей эффективно проявляться биологической активности указанного лекарственного средства и не содержащей дополнительных компонентов, являющихся неприемлемо токсичными по отношению к субъекту, которому будет введен указанный состав.

"Стерильный" состав является асептическим или не содержащим каких-либо живых организмов и их спор.

"Набор" представляет собой любое изделие (например, упаковку или контейнер), содержащее по меньшей мере один реактив, например, противораковое лекарственное средство (например, средство для лечения неоперабельной или метастатической меланомы) или реактив (например, праймер) для специфического обнаружения биомаркерного гена или белка. Изделие предпочтительно продвигают, распространяют или продают в виде единицы для осуществления способов согласно настоящему изобретению.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к компоненту в фармацевтическом составе, отличному от активного компонента, который является нетоксичным по отношению к субъекту. Неограничивающий перечень типичных фармацевтически приемлемых носителей включает буфер, эксципиент, стабилизатор или консервант.

Фраза "фармацевтически приемлемая соль" в настоящей заявке относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения.

В настоящей заявке термин "по существу аморфный" материал означает материал, степень кристалличности которого составляет не более чем приблизительно 10%; "аморфный" материал означает материал, степень кристалличности которого составляет не более чем приблизительно 2%.

Термин "молекулярно диспергированный" в настоящей заявке относится к случайному распределению соединения (например, соединения I) в полимере. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение присутствует в полимере в конечном состоянии части указанного полимера. См., например, M G, Vachon et al., *J Microencapsulation*, 14 281-301 (1997) и Vandelli et al., *J Microencapsulation*, 10- 55-65 (1993). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение (например, соединение I) может быть диспергировано в матрице, образованной полимером в твердом состоянии таким образом, что указанное соединение является иммобилизованным в своей аморфной форме. То, что соединение является молекулярно диспергированным в полимере, может быть подтверждено рядом способов, например, в результате образования твердого молекулярного комплекса, имеющего одну температуру перехода в стеклообразное состояние.

Термин "твердый молекулярный комплекс" в настоящей заявке означает твердую дисперсию, которая включает соединение I, молекулярно диспергированное в матрице полимера.

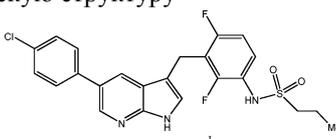
Термин "иммобилизовать", который применяется в настоящей заявке в отношении иммобилизации активного соединения в матрицу полимера, означает, что молекулы соединения взаимодействуют с молекулами полимера таким образом, что указанные молекулы соединения удерживаются в вышеупомянутой матрице, и данный недостаток подвижности препятствует образованию центров кристаллизации. Согласно некоторым вариантам реализации полимер может предотвращать образование межмолекулярных водородных связей или слабых дисперсионных сил между двумя или несколькими молекулами лекарственных средств соединения I. См., например, Matsumoro and Zograf, *Pharmaceutical Research*, Vol. 16. No. 11, p 1722-1728, 1999.

II. Противораковые лекарственные средства

Согласно одному аспекту настоящее изобретение отражает применение ингибиторов MEK и ингибиторов BRAF в комбинированной терапии для лечения патологического состояния пациента, такого как рак. Согласно другому аспекту настоящее изобретение имеет отношение к выбору пациентов, которых можно лечить ингибиторами MEK и ингибиторами BRAF, вследствие экспрессии одного или нескольких биомаркеров, раскрытых в настоящей заявке.

Вемурафениб.

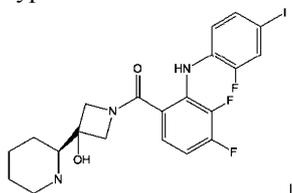
Вемурафениб представляет собой доставляемый пероральным путем ингибитор некоторых мутантных форм серин/треониновой киназы BRAF, в том числе BRAF^{V600E}. Вемурафениб доступен в форме таблетки 240 мг для перорального применения. Вемурафениб, также называемый в настоящей заявке "соединение I", имеет химическое наименование {3-[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоново́й кислоты. Данное соединение раскрыто в международной заявке WO 2007/002325 (см. например, стр. 80 и соответствующую формулу на стр. 82). Соединение I имеет следующую химическую структуру



Соединение I существует в природном, т.е. термодинамически стабильном, состоянии в кристаллической форме. Однако аморфная форма соединения обладает большей растворимостью в воде по сравнению с кристаллической формой и вследствие этого характеризуется улучшенной скоростью растворения, а благодаря этому - улучшенной биодоступностью по сравнению с кристаллической формой. Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I находится в по существу аморфной форме и согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I находится в аморфной форме.

GDC-0973.

GDC-0973 (также называемый в настоящей заявке "кобиметиниб" или "соединение II") представляет собой доставляемый пероральным путем мощный высокоселективный ингибитор MEK1 и MEK2, центральных компонентов пути передачи сигналов RAS/RAF. GDC-0973 имеет химическое наименование [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-иодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-[(2S)-2-пиперидинил]-1-азетидинил]метанон. Химическая структура GDC-0973 является следующей



Соединение II может быть приготовлено с применением способов, описанных в заявке US 2009/0156576 (содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки). Соединение II имеет следующий регистрационный номер CAS: 934660-93-2.

Дополнительные терапевтические агенты.

Комбинированная терапия согласно настоящему изобретению может дополнительно включать лечение одним или несколькими терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения один или несколько терапевтических агентов представляют собой одно или несколько противораковых лекарственных средств. Комбинированное введение включает одновременное введение с применением отдельных составов или одного фармацевтического состава, а также последовательное введение в любом порядке, причем предпочтительно существует период времени, когда оба (или все) активные агенты одновременно оказывают свою биологическую активность. Терапевтический агент в случае его введения обычно вводят в дозах, используемых для введения данного агента, или в некоторых случаях в уменьшенных дозах вследствие комбинированного действия лекарственных средств. Приготовление и режим введения доз таких терапевтических агентов могут осуществляться согласно инструкции производителя или таким образом, как было определено квалифицированным практиком эмпирическим путем. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

III. Комбинированные терапии

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ для лечения пациента, страдающего от рака, который включает введение эффективного (например, терапевтически эффективного) количества ингибитора BRAF (например, вемурафениба) и ингибитора MEK (например, GDC-0973).

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения (например, терапевтического лечения) пациента, страдающего от рака, положительного по мутации BRAF^{V600}, причем указанный способ включает введение указанному пациенту (i) первой композиции, содержащей [3,4-

дифтор-2-[(2-фтор-4-иодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-[(2S)-2-пиперидинил]-1-азетидинил]метанон (соединение II) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения; и (ii) второй композиции, содержащей {3-[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифтор-фенил}-амид пропан-1-сульфоновой кислоты (соединение I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения (например, терапевтического лечения) пациента, страдающего от неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, причем указанный способ включает введение указанному пациенту (i) первой композиции, содержащей соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, в дозе 60 мг в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней; и (ii) второй композиции, содержащей соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, в дозе 960 мг два раза в день каждый день цикла длительностью 28 дней.

Согласно варианту реализации способа лечения, раскрытого в настоящей заявке, пациент не получал предшествующего лечения неоперабельной или метастатической меланомы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее подвергали лечению (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - без предшествующего лечения ингибитором BRAF). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент не получал предшествующего лечения ингибитором пути передачи сигналов Raf. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент не получал предшествующего лечения ингибитором пути передачи сигналов MEK. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент не получал предшествующего лечения ингибитором пути передачи сигналов Raf или ингибитором пути передачи сигналов MEK. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент получал предшествующее адъювантное лечение. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент не получал предшествующего лечения ингибитором пути передачи сигналов Raf и получал предшествующее адъювантное лечение. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент не получал предшествующего лечения ингибитором пути передачи сигналов MEK и получал предшествующее адъювантное лечение. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент не получал предшествующего лечения ингибитором пути передачи сигналов Raf или ингибитором пути передачи сигналов MEK и получал предшествующее адъювантное лечение.

С помощью систем определения стадии рака описывают, как далеко рак распространился анатомически, а также делают попытку отнести пациентов с аналогичным прогнозом заболевания и лечением в одну группу, соответствующую определенной стадии. Для содействия определению стадии рака могут быть проведены некоторые анализы, в том числе биопсия и тесты медицинской визуализации, такие как флюорографическое обследование легких, маммограмма, скинтиграфия скелета, компьютерная томография и анализ методом МРТ (магнитно-резонансной томографии). Анализы крови и клиническую оценку также применяют для оценки общего здоровья пациента и обнаружения того, распространился ли рак в определенные органы.

Для определения стадии рака согласно методике Американского объединенного онкологического комитета (AJCC, American Joint Committee on Cancer) сначала следует отнести рак, в частности, солидные опухоли, к одной из буквенных категорий с применением системы классификации TNM. Рак классифицируют по категориям T (tumor size, размер опухоли), N (palpable nodes, пальпируемые узлы) и/или M (metastasis, метастазы). Категории T1, T2, T3 и T4 описывают увеличение размера первичного поражения; N0, N1, N2, N3 указывают на прогрессивно распространяющееся поражение лимфатических узлов; и M0 и M1 отражает отсутствие или присутствие отдаленных метастазов.

Согласно второму способу определения стадии, также известному как Overall Stage Grouping или Roman Numeral Staging (общее определение стадии или стадии, которые нумеруют римскими цифрами), рак разделяют на стадии с 0 по IV на основании размера первичных поражений, а также наличия распространения рака в узлы и отдаленных метастазов. Согласно данной системе случаи группируют на четыре стадии, которые обозначают римскими цифрами от I до IV или классифицируют как "рецидивирующие". В случае некоторых вариантов рака стадию 0 обозначают как "in situ" или "Tis" (tumor in situ, опухоль in situ), такие как внутритротоковая карцинома in situ или дольковая карцинома in situ в случае рака молочной железы. Аденомы высокой степени злокачественности можно также классифицировать как стадию 0. Как правило, рак стадии I представляет собой небольшой локализованный рак, который обычно является излечимым, тогда как рак стадии IV обычно представляет собой неоперабельный или метастатический рак. Рак стадии II и III, как правило, является местнораспространенным и/или демонстрирует поражение местных лимфатических узлов. Как правило, более высокие номера стадий свидетельствуют о более распространенном заболевании, в том числе о большем размере опухоли и/или о распространении рака на близлежащие лимфатические узлы и/или органы, прилегающие к первичной опухоли. Данные стадии конкретно определены; такое определение отличается для каждого вида рака и известно специалисту в данной области техники.

Во многих реестрах рака, таких как программа SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results,

течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований) NCI (National Cancer Institute, Национального института рака), применяют краткий отчет определения стадии. Данную систему используют для всех типов рака. Согласно данной системе случаи рака подразделяют на пять основных категорий:

Рак *in situ* представляет собой рак на начальной стадии, который присутствует исключительно в том слое клеток, в котором он впервые появился.

Локализованный рак представляет собой рак, который ограничен органом, в котором он впервые появился, и свидетельства о его распространении отсутствуют.

Местно-распространенный рак представляет собой рак, который распространился за пределы первоначального (первичного) участка на близлежащие лимфатические узлы или органы и ткани.

Отдаленный рак представляет собой рак, который распространился из первичного участка на отдаленные органы или отдаленные лимфатические узлы.

Термин "неизвестный рак" используют для описания случаев, для которых отсутствует достаточная информация для определения стадии.

Определение стадий меланомы по системе TNM Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) представляет собой систему для определения стадии меланомы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения меланомы представляет собой неоперабельную меланому стадии INC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения меланомы представляет собой меланому стадии M1a. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения меланомы представляет собой меланому стадии M1b. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения меланомы представляет собой меланому стадии M1c.

Кроме того, раку свойственно возвращаться через месяцы или годы после того, как первичная опухоль была удалена. Рак, который рецидивирует после того, как вся видимая опухоль была удалена, называют рецидивирующим заболеванием.

Заболевание, которое рецидивирует в область первичной опухоли, является локально рецидивирующим; заболевание, которое рецидивирует в форме метастазов, обозначают как системно рецидивирующее заболевание.

Согласно одному аспекту пациента, страдающего от рака, лечат (например, терапевтически лечат) дополнительным противораковым лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дополнительное противораковое лекарственное средство представляет собой химиотерапевтический агент.

Терапевтические агенты, которые применяют в настоящем изобретении, будут приготовлены в состав, разделены на дозы и введены путем, соответствующим надлежащей клинической практике. Факторы, рассматриваемые в данном контексте, включают конкретное нарушение, которое подвергают лечению, конкретного пациента, который получает лечение, клиническое состояние пациента, причину нарушения, участок доставки агента, способ введения, режим введения, межлекарственные взаимодействия агентов, комбинирование которых проводится, а также другие факторы, известные практикующим врачам.

Терапевтические составы могут быть приготовлены с применением стандартных способов, известных в данной области техники, путем смешивания активного компонента, имеющего желаемую степень чистоты, с добавляемыми в некоторых случаях физиологически приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами (см. Remington's Pharmaceutical Sciences (20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA). Подходящие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и включают материалы, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или поддающиеся разбуханию полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и тому подобное. Выбор конкретного применяемого носителя, разбавителя или эксципиента зависит от способа и цели, для достижения которой применяется соединение согласно настоящему изобретению. Растворители, как правило, выбирают из растворителей, которые признаются специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающему. Как правило, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые являются растворимыми или поддающимися смешиванию с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400, ПЭГ 300) и т.д., а также их смеси. Композиции могут также включать один или несколько буферов, стабилизирующих веществ, поверхностно-активных веществ, увлажняющих веществ, смягчающих веществ, эмульгаторов, суспендирующих веществ, консервантов, антиоксидантов, веществ для придания непрозрачности, веществ, способствующих скольжению, технологических добавок, окрашивающих веществ, подслащивающих веществ, ароматизирующих добавок, вкусовых веществ и других известных добавок для обеспечения наилучшего внешнего вида лекарственного средства (т.е. соединения или его фармацевтической композиции) или облегчения изготовления фармацевтического препарата (т.е. лекарственного средства). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение приготовлено в состав совместно с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

Активные компоненты можно также помещать в микрокапсулы, полученные, например, методом коацервации или межфазной полимеризации, например, в микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и поли(метилметакрилата), соответственно; в коллоидные системы для доставки лекарственных средств (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методики описаны в руководстве Remington's Pharmaceutical Sciences, см. ссылку выше.

Фармацевтически приемлемые соли описаны в настоящей заявке и известны в данной области техники. Типичные соли включают, но не ограничиваются ими, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, иодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантозенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат "мезилат", этансульфонат, бензенсульфонат, *p*-толуенсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Фармацевтически приемлемая соль может содержать другую молекулу, такую как ион ацетата, ион сукцината или другие противоионы. Противоион может представлять собой любую органическую или неорганическую группу, которая стабилизирует заряд родительского соединения. Более того, фармацевтически приемлемая соль может содержать в своей структуре более одного заряженного атома. Когда многозарядные атомы являются частью фармацевтически приемлемой соли, такая соль может иметь несколько противоионов. Вследствие этого фармацевтически приемлемая соль может содержать один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов. В случае если соединение представляет собой основание, желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть приготовлена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидрокси кислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как *p*-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или тому подобное. Кислоты, которые, как правило, рассматривают подходящими для образования фармацевтически пригодных или приемлемых солей основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в руководствах P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton Pa.; а также в перечне зарегистрированных лекарственных средств "Оранжевая книга" ("Orange Book" Управления США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств, округ Вашингтон, опубликована на веб-сайте организации). Если соединение согласно настоящему изобретению представляет собой кислоту, необходимую фармацевтически приемлемую соль можно получить любым подходящим способом, например, обработкой свободной кислоты таким неорганическим или органическим основанием, как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла или тому подобное. Иллюстративные примеры подходящих солей включают, но не ограничиваются ими, органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиак, первичные, вторичные и третичные амины и циклические амины, такие как пиперидин, морфолин и пиперазин, а также неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития. Фармацевтически приемлемые соли, гидраты и другие твердые формы, такие как, например полиморфные формы, вемурафениба раскрыты в международной заявке на патент № PCT/US2012/025965.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки 20 мг, в форме таблетки 40 мг и/или в форме таблетки 60 мг. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки 60 мг. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки, в состав ядра которой входят одно или несколько из следующих веществ: моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения в состав покрытия таблетки входят одно или несколько из следующих веществ: частично гидролизованый поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки, в состав ядра которой входят моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния, и в состав покрытия которой входят частично гидролизованый поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II предложено в форме таблетки, содержащей (а) 60 мг соединения II (активный компонент); и (б) ядро таблетки, в состав которого входят моногидрат лактозы,

микросталлическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния, а также покрытие таблетки, в состав которого входят частично гидролизованный поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения соединение I находится в твердом молекулярном комплексе, образованном с ацетатсукцинатом гидроксипропилметилцеллюлозы (АС ГПМЦ). Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение I присутствует в полимере в конечном состоянии части указанного полимера. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение I является молекулярно диспергированным в матрице АС ГПМЦ таким образом, что указанное соединение является иммобилизованным в аморфной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полимер может предотвращать образование межмолекулярных водородных связей или слабых дисперсионных сил между двумя или несколькими молекулами соединения I. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соотношение количества по массе соединения I в твердом молекулярном комплексе к количеству по массе АС ГПМЦ в указанном комплексе составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 5:5. Согласно варианту реализации настоящего изобретения указанное соотношение составляет от приблизительно 2:8 до приблизительно 4:6. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанное соотношение составляет приблизительно 3:7.

Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в вышеуказанном твердом молекулярном комплексе соединения I и АС ГПМЦ, смешанном с коллоидным диоксидом кремния. Согласно определенным вариантам реализации указанная смесь содержит по меньшей мере 0,5 мас.% диоксида кремния. Согласно варианту реализации настоящего изобретения указанная смесь содержит приблизительно 97% комплекса и приблизительно 3% диоксида кремния.

Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме композиции, содержащей вышеуказанный твердый молекулярный комплекс, который смешивают или не смешивают с диоксидом кремния, как описано выше, а также фармацевтически приемлемый носитель. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения вышеуказанный комплекс или смесь, содержащую указанный комплекс, суспендируют в носителе. Примером носителя является гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ). Согласно варианту реализации настоящего изобретения наполнитель содержит приблизительно 2 мас.% ГПЦ. Композиция может также содержать дополнительные вещества, такие как консервирующие вещества, солубилизирующие вещества, стабилизирующие вещества, увлажняющие вещества, эмульгирующие вещества, подслащивающие вещества, окрашивающие вещества, отдушки, соли для регулирования осмотического давления, буферы, вещества для покрытия или антиоксиданты. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме композиции, содержащей твердый молекулярный комплекс соединения I и АС ГПМЦ, смешанный с коллоидным диоксидом кремния, гидроксипропилцеллюлозой, кросповидоном (веществом для улучшения распадаемости таблеток), стеаратом магния (смягчающим веществом, которое может применяться в операциях таблетирования и капсулирования) и/или кроскармеллозой натрия (веществом для улучшения распадаемости таблеток). Согласно варианту реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме твердой желатиновой капсулы, содержащей твердый молекулярный комплекс соединения I и АС ГПМЦ, смешанный с коллоидным диоксидом кремния, гидроксипропилцеллюлозой, стеаратом магния и кроскармеллозой натрия. Согласно варианту реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме таблетки, содержащей соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения. Согласно варианту реализации настоящего изобретения указанная таблетка содержит твердый молекулярный комплекс соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и АС ГПМЦ. Указанный комплекс может быть смешанным, например, с коллоидным диоксидом кремния, гидроксипропилцеллюлозой, стеаратом магния и кроскармеллозой натрия. Таблетка может, например, быть покрытой пленочной оболочкой. В состав пленочной оболочки может входить, например, поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350, тальк и оксид железа красный. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме таблетки 240 мг. Композиции, содержащие соединение I, а также способы получения таких композиций описаны в международной заявке WO2010/114928 (которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в по существу аморфной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в аморфной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в твердом молекулярном комплексе, образованном с ацетатсукцинатом гидроксипропилметилцеллюлозы таким образом, что указанное соединение является иммобилизованным в аморфной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 1:9 до приблизительно 5:5, соответст-

венно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении приблизительно 3:7, соответственно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I включено в смесь, причем приблизительно 97 мас.% указанной смеси составляет твердый молекулярный комплекс и приблизительно 3 мас.% указанной смеси составляет диоксид кремния. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I включено в суспензию твердого молекулярного комплекса в фармацевтически приемлемом носителе, причем указанный твердый молекулярный комплекс находится в фармацевтически приемлемом носителе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первый компонент содержит таблетку, содержащую твердый молекулярный комплекс соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и АС ГПМЦ. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме таблетки. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I предложено в форме таблетки 240 мг (т.е. таблетки, содержащей 240 мг соединения I).

Введение терапевтических агентов в комбинации, как правило, осуществляют в течение определенного периода времени (как правило, минут, часов, дней или недель в зависимости от выбранной комбинации). Комбинированная терапия призвана охватить введение данных терапевтических агентов последовательным образом (это означает, что каждый терапевтический агент вводят в различное время, в любом порядке), а также введение терапевтических агентов одновременным (синхронным) образом. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II вводят один раз в день, например, утром или вечером. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II вводят один раз в день в любое время дня. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторую дозу 960 мг (например, четыре таблетки по 240 мг) соединения I вводят приблизительно через 12 часов после первой дозы 960 мг (например, четырех таблеток по 240 мг) соединения I. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I вводят один раз утром и один раз вечером.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения каждый из двух (или нескольких) активных компонентов приготавливают в состав отдельно и вводят в виде отдельных лекарственных форм. Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтический препарат содержит первую композицию, содержащую (в качестве активного компонента) соединение II; и вторую композицию, содержащую (в качестве активного компонента) соединение I, причем первую композицию вводят в первой лекарственной форме и вторую композицию вводят во второй лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую композицию вводят последовательно после второй композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую композицию вводят перед второй композицией. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вторую композицию вводят после первой композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первую композицию вводят одновременно со второй композицией.

Терапевтические агенты вводят пациенту человеку в соответствии с известными способами, такими как внутривенное введение в форме болюсной или длительной инфузии в течение определенного периода времени, а также следующими путями: внутримышечным, интраперитонеальным, интрацереброспинальным, подкожным, внутрисуставным, внутрисиновиальным, внутриболочечным, пероральным, местным путем или посредством ингаляции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения введение является пероральным (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения введение осуществляют вместе с приемом пищи или без него). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пероральное введение осуществляют вместе с приемом пищи. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пероральное введение осуществляют без приема пищи.

Терапевтические агенты могут быть введены одним путем или разными путями. Например, один терапевтический агент в комбинации может быть введен внутривенной инъекцией, тогда как другой терапевтический агент-ингибитор в комбинации может быть введен пероральным путем. В качестве альтернативы, например, оба терапевтических агента могут быть введены пероральным путем. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II и соединение I вводят пероральным путем. Соединение II и соединение I могут быть введены пероральным путем вместе с приемом пищи или без него. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение II вводят пероральным путем вместе с приемом пищи или без него. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение I вводят пероральным путем вместе с приемом пищи или без него.

III. Способы диагностики

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент согласно настоящей заявке проходит диагностический анализ, например, перед и/или во время и/или после получения терапии.

Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены способы для выбора терапии для пациента, страдающего от неоперабельной или метастатической меланомы, включающие определение присутствия (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - определение присутствия или отсутствия) мутации BRAF^{V600} в образце пациента, страдающего от неоперабельной или метастатической меланомы, и выбор лекарственного средства для лечения рака на основании присутствия (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - на основании присутствия или отсутствия) мутации BRAF^{V600}. Согласно одному варианту реализации устанавливают, что в указанном образце экспрессируется мутация BRAF^{V600} (например, мутация BRAF^{V600E}), и выбирают лечение (например, терапевтическое лечение) соединением II в комбинации с соединением I (например, как описано в настоящей заявке). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента лечат (например, терапевтически лечат) способом, включающим введение указанному пациенту (i) первой композиции, содержащей соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, в дозе 60 мг в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней; и (ii) второй композиции, содержащей соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, в дозе 960 мг два раза в день в дни 1-28 цикла длительностью 28 дней. Способы лечения включают способ лечения, описанный в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее не подвергали лечению (например, вемурафенибом или ингибитором BRAF). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее подвергали лечению (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - без предшествующего лечения ингибитором BRAF).

Согласно другим аспектам в настоящем изобретении предложены способы для оптимизации терапевтической эффективности, включающие определение присутствия (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - определение присутствия или отсутствия) мутации BRAF^{V600} в образце неоперабельной или метастатической меланомы пациента и выбор лекарственного средства для лечения рака на основании присутствия (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - на основании присутствия или отсутствия) мутации BRAF^{V600}. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения устанавливают, что в указанном образце экспрессируется мутация BRAF^{V600} (например, мутация BRAF^{V600E}), и выбирают лечение соединением II в комбинации с соединением I (например, как описано в настоящей заявке). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пациент получает лечение неоперабельной или метастатической меланомы способом, который включает введение указанному пациенту (i) соединения II или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в дозе 60 мг в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней; и (ii) соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в дозе 960 мг два раза в день в дни 1-28 цикла длительностью 28 дней. Способы лечения включают способ лечения, описанный в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее не подвергали лечению (например, вемурафенибом или ингибитором BRAF). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее подвергали лечению (согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения - без предшествующего лечения ингибитором BRAF).

Способы обнаружения BRAF и мутантного BRAF известны в данной области техники и являются коммерчески доступными. См., например, Nailat et al, *Diagn Mol Pathol*. 2012 Mar; 21(1):1-8. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутацию BRAF V600E (также известную как V599E (T1796A)) обнаруживают с применением способа, который включает определение присутствия одноосновной мутации (замена Т на А) в положении нуклеотида 1799 в кодоне 600 экзона 15. Возникновение данной мутации может также являться следствием двухосновной мутации TG на AA в положениях нуклеотидов 1799 - 1800. В остатке 600 белка BRAF также могут возникать другие мутации. Данные мутации включают мутации V600K, V600D и V600R.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения присутствие мутации V600 можно определить в результате оценки присутствия замены основания в положении 1799 нуклеиновой кислоты BRAF, например, геномной ДНК или мРНК. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения обнаружены следующие мутации V600: V600K (замена GTG на AAG), V600R (GTG на AGG), V600E (GTG на GAA) и/или V600D (GTG на GAT); во всех случаях данные в скобках относятся к положениям нуклеотидов 1798 - 1800 BRAF. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полинуклеотид BRAF содержит мутацию T1799A.

Различные способы анализа ДНК (такой как геномная ДНК или кДНК) известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, анализ уровня экспрессии генов, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (в том числе количественную ПЦР в реальном времени (qRT-PCR, quantitative real-time polymerase chain reaction), аллель-специфичную ПЦР), секвенирование, секвенирование РНК, FISH (флуоресцентную гибридизацию in situ, fluorescence in situ hybridization) и/или микроматричный анализ. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения метод анализа нуклеиновой кислоты включает один или несколько из следующих вариантов анализа: гибридизацию с применением аллель-

специфичных олигонуклеотидов, достройку праймера, аллель-специфичное лигирование, секвенирование (включая, но не ограничиваясь ими, секвенирование методом Сэнджера, пиросеквенирование) или методики электрофоретического разделения, например, анализ одноцепочечного конформационного полиморфизма (SSCP) и гетеродуплексный анализ, а также анализы с применением 5'-нуклеаз, аллель-специфичная ПЦР, шаблон-направленное встраивание красителя-терминатора (template-directed dye-terminator incorporation), аллель-специфичный анализ олигонуклеотидов на основе молекулярных маяков, анализ одноосновного удлинения.

Анализ амплифицированной последовательности нуклеиновой кислоты можно осуществить с применением различных методик, таких как методики на основе микрочипов, флуоресцентный поляризационный анализ и масс-спектрометрия на основе матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI, matrix-assisted laser desorption ionization). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения амплифицированные нуклеиновые кислоты анализируют методом секвенирования. Два дополнительных способа, которые могут применяться, представляют собой анализы на основании инвазивного расщепления нуклеазами Flar и методики, в которых применяется замыкающий кольцо зонд.

Тест COBAS® 4800 BRAF V600 Mutation Test для выявления мутации BRAF V600 является коммерчески доступным; его действие основано на технологии ПЦР в режиме реального времени. Каждый специфичный к мишени олигонуклеотидный зонд в реакции помечен флуоресцентным красителем, который выступает в качестве репортера, а также молекулой гасителя флуоресценции, которая поглощает (гасит) испускание флуоресценции от красителя-репортера в интактном зонде. В ходе каждого цикла амплификации зонд комплементарно связывается с одноцепочечной последовательностью ДНК в ампликоне и последовательно расщепляется в направлении 5'-3' нуклеазной активностью ДНК-полимеразы Z05. После того как краситель-репортер отделяется от гасителя флуоресценции в результате осуществления данной нуклеазной активности, при возбуждении красителя-репортера светом соответствующего спектра можно измерить характеристическую длину волны флуоресценции. Применяют два различных красителя-репортера, чтобы пометить зонд, специфичный к мишени BRAF дикого типа (WT, wild type), и зонд, специфичный к мутации BRAF V600E (MUT, mutation). Амплификацию двух последовательностей BRAF можно обнаружить независимо в одной реакционной лунке посредством измерения флуоресценции при двух характеристических длинах волн в выделенных оптических каналах.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полинуклеотид (например, ДНК) BRAF обнаруживают с применением способа, включающего (а) осуществление анализа нуклеиновой кислоты (например, геномной ДНК), экстрагированной из образца рака пациента (такого как ЗФЗП (зафиксированный в формалине и залитый парафином) образец рака пациента) методом ПЦР; и (b) определение экспрессии мутантного полинуклеотида BRAF в указанном образце. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полинуклеотид (например, ДНК) BRAF обнаруживают с применением способа, включающего (а) осуществление анализа нуклеиновой кислоты (например, геномной ДНК), экстрагированной из образца рака пациента (такого как ЗФЗП образец рака пациента), методом ПЦР; и (b) определение экспрессии мутантного полинуклеотида BRAF в указанном образце. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полинуклеотид (например, ДНК) BRAF обнаруживают с применением способа, включающего (а) выделение ДНК (например, геномной ДНК) из образца рака пациента (такого как ЗФЗП образец рака пациента); (b) осуществление анализа ДНК, экстрагированной из образца рака пациента, методом ПЦР; и (c) определение экспрессии мутантного полинуклеотида BRAF в указанном образце.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полинуклеотид (например, ДНК) BRAF обнаруживают с применением способа, включающего (а) осуществление анализа нуклеиновой кислоты (например, геномной ДНК), экстрагированной из образца рака пациента (такого как ЗФЗП образец рака пациента), методом ПЦР; (b) определение экспрессии мутантного полинуклеотида BRAF в результате секвенирования нуклеиновой кислоты, амплифицированной методом ПЦР. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутантный полинуклеотид (например, ДНК) BRAF обнаруживают с применением секвенирования (например, секвенирования методом Сэнджера или пиросеквенирования).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения анализируют экспрессию белка BRAF (например, BRAF^{V600}). Такой анализ белка можно осуществить с применением метода иммуногистохимии (ИГХ), например, на образцах опухоли пациента или протеомным методом.

Анализируют экспрессию одного или нескольких биомаркеров, описанных в настоящей заявке, в образце пациента. Источником образца ткани или клетки может являться твердая ткань, такая как ткань свежего, замороженного и/или консервированного органа, или образец ткани, или образец, полученный в результате биопсии, или материал, полученный путем аспирации; кровь или любые компоненты крови; жидкости организма, такие как спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, перитонеальная жидкость или тканевая жидкость; клетки, отобранные в любой момент внутриутробного развития или жизни пациента. Образец ткани может содержать соединения, которые в норме не смешиваются с тканью в природе, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксаторы, питательные вещества, антибиотики или тому подобное. Примеры образцов опухоли в настоящей заявке включают, но не ограни-

чиваются ими, биопсию опухоли, опухолевые клетки, сыворотку или плазму, циркулирующие в плазме белки, асцитическую жидкость первичные культуры клеток или линии клеток, происходящие от опухолей или демонстрирующие свойства, подобные опухоли, а также консервированные образцы ткани, такие как зафиксированные в формалине, залитые парафином образцы опухоли или замороженные образцы опухоли. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения образец пациента является зафиксированным в формалине и залитым парафином (ЗФЗП) образцом рака (например, образцом рака неоперабельной или метастатической меланомы). Указанный образец может быть получен до начала лечения пациента лекарственным средством против рака. Указанный образец может быть получен из первичной опухоли или из метастатической опухоли. Указанный образец может быть получен, когда рак был диагностирован впервые, и/или, например, после того, как опухоль метастазировала. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный образец метастатической опухоли получен из легких, кожи, лимфатического узла, кости, печени, толстой кишки, щитовидной железы и/или яичника.

Примеры

Ниже приведены примеры способов и композиций согласно настоящему изобретению. Следует понимать, что на практике могут применяться различные другие варианты реализации настоящего изобретения, исходя из общего описания, предложенного выше.

Пример 1.

Исследование NO25395 (BRIM-7) представляет собой исследование фазы Ib, предназначенное для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики комбинации (а) ингибирования МЕК посредством GDC-0973 и (б) ингибирования BRAF вемурафенибом. Данное многоцентровое исследование состоит из двух стадий: стадии с увеличением дозы и стадии с расширением дозы (стадии терапии препаратом в дозе, достигнутой в ходе стадии повышения дозы препарата до максимально переносимой дозы).

Данное исследование проводится на пациентах, страдающих от неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, которые либо ранее не проходили курс лечения вемурафенибом (ранее не получали лечения или ранее получали лечение, но при этом не получали терапию ингибитором BRAF), либо заболевание которых прогрессировало на фоне лечения вемурафенибом непосредственно перед включением в данное исследование. К ключевым критериям включения относится присутствие мутации V600E в ткани опухоли меланомы, подтвержденное с применением теста cobas® 4800 BRAF V600 mutation test, измеряемые проявления заболевания согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1, ОС (общесоматический статус) ≤1 согласно ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная группа онкологов), а также удовлетворительная гематологическая функция и функция органов-мишеней, которую оценивают в ходе ключевых лабораторных анализов. Пациентов не включали в исследование, если у них наблюдались: патология глаз или факторы риска, предрасполагающие к окклюзии вен сетчатки; QTc (интервал QT скорректированный) > 450 мс; или активные метастазы в ЦНС (центральной нервной системе). Пациенты, которые получали лечение стереотаксической лучевой терапией или подвергались хирургическому вмешательству, соответствовали критериям для участия в исследовании, если их состояние было стабильным в течение ≥ 3 недель перед началом лечения.

Все пациенты на стадии увеличения дозы получали два раза в день вемурафениб в комбинации с GDC-0973, который вводили ежедневно согласно одному из следующих режимов длительностью 28 дней: 14 дней подряд приема исследуемого препарата, после чего следуют лекарственные каникулы длительностью 14 дней (14/14), 21 день подряд приема исследуемого препарата, после чего следуют лекарственные каникулы длительностью 7 дней (21/7) или непрерывный ежедневный прием дозы (28/0). Длительность каждого цикла лечения составляла 28 дней.

В исследовании участвовали 10 когорт с увеличением дозы, по 3-6 пациентов в каждой когорте (фиг. 1). Пациенты в Когорте 1 получали вемурафениб в дозе 720 мг ДРД (два раза в день) непрерывно и 60 мг GDC-0973 ОРД (один раз в день) в течение 14 дней подряд каждого цикла длительностью 28 дней приема доз комбинации (14/14). При увеличении дозы использовали стандартный дизайн 3+3; увеличение дозы проводили постепенно, принимая во внимание безопасность и переносимость комбинации.

Результаты.

По состоянию на 20 сентября 2012 года всего 92 пациента получили по меньшей мере одну дозу комбинированного лечения вемурафенибом и GDC-0973. Следующие уровни доз были признаны безопасными и переносимыми:

Вемурафениб 720 мг ДРД + GDC-0973 60 мг ОРД 14/14 (Когорта 1) Вемурафениб 720 мг ДРД + GDC-0973 80 мг ОРД 14/14 (Когорта 2) Вемурафениб 960 мг ДРД + GDC-0973 60 мг ОРД 14/14 (Когорта 3) Вемурафениб 720 мг ДРД + GDC-0973 60 мг ОРД 21/7 (Когорта 1А) Вемурафениб 960 мг ДРД + GDC-0973 60 мг ОРД 21/7 (Когорта 1В) Вемурафениб 720 мг ДРД + GDC-0973 60 мг ОРД 28/0 (Когорта 1С) Вемурафениб 960 мг ДРД + GDC-0973 80 мг ОРД 14/14 (Когорта 4) Вемурафениб 720 мг ДРД + GDC-0973 100 мг ОРД 14/14 (Когорта 2А) (ДРД = два раза в день; ОРД = один раз в день)

Пациенты, которые соответствовали критериям для участия в исследовании, страдали от неоперабельной или метастатической меланомы с мутантным BRAF^{V600}, и их ОС согласно ECOG составлял 0-1.

Пациенты либо ранее не проходили курс лечения вемурафенибом, либо их заболевание прогрессировало на фоне приема вемурафениба. Исследование состояло из стадии с увеличением дозы и стадии с расширением дозы. Пациенты получали вемурафениб в дозе 720 мг или 960 мг ДРД (два раза в день) каждый день цикла длительностью 28 дней. GDC-0973 вводили в дозах 60 мг, 80 мг или 100 мг ОРД (один раз в день) по схеме 14 дней (д) да/14 д нет (14/14); 21 д да/7 д нет (21/7); или каждый день цикла длительностью 28 дней. Первичные конечные точки оценки эффективности представляли собой максимально переносимую дозу (МПД), дозозимитирующую токсичность (ДЛТ) обоих лекарственных средств, безопасность и ФК (фармакокинетику).

На фиг. 3 представлены характеристики пациентов по состоянию на 6 июля 2012 года. Семьдесят пациентов (70% составляли мужчины; медиана возраста: 57,5 лет [диапазон: 19-76 лет]; у 74,3% меланома относилась к стадии IV M1c, у 54,5% заболевание ранее прогрессировало на фоне приема вемурафениба) получали одну дозу либо больше GDC-0973 и вемурафениба. Медиана количества циклов составляла 3.

По состоянию на 18 сентября 2012 года у трех пациентов наблюдалась дозозимитирующая токсичность: удлинение интервала QT 3 степени, обусловленное приемом вемурафениба, привело к досрочному завершению приема вемурафениба (когорта 1B), мукозит 3 степени, обусловленный приемом вемурафениба и GDC-0973 (когорта 1D), и артралгия 3 степени, обусловленная приемом вемурафениба (когорта 1D).

На фиг. 4 представлены нежелательные явления, вызванные вемурафенибом или GDC-0973, у всех пациентов по состоянию на 6 июля 2012 года. Наиболее распространенными нежелательными явлениями у всех пациентов являлись диарея (51,4%), неугревидная сыпь (52,9%), тошнота (28,6%), утомляемость (30,0%) и светочувствительность/солнечный ожог (31,4%). После добавления GDC-0973 к вемурафенибу аддитивная токсичность не наблюдалась. У двадцати процентов пациентов наблюдалось увеличение показателей функциональной пробы печени; превышение было преимущественно легкой степени (степени 1 или 2). Всего у 4,3% пациентов наблюдалось увеличение показателей функциональной пробы печени 3 или 4 степени. Артралгия наблюдалась у 12,9% пациентов, что находится в диапазоне, наблюдаемом при лечении вемурафенибом самим по себе. Серозная хориоретинопатия наблюдалась у трех пациентов, причем все случаи относились к легкой степени тяжести. Только у одного пациента из 70 пациентов, которые получали лечение вемурафенибом и GDC-0973, развилась плоскоклеточная карцинома кожи. Таким образом, частота возникновения плоскоклеточной карциномы кожи была ниже, чем частота, наблюдаемая при лечении вемурафенибом самим по себе. Данное наблюдение согласуется с механизмом развития поражений при плоскоклеточной карциноме посредством парадоксальной активации пути передачи сигналов MAPK. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением, имеющими степень ≥ 3 , являлись диарея (5,7%), креатинфосфокиназа выше нормы (4,5%), щелочная фосфатаза выше нормы (4,5%), а также макуло-папулезная сыпь (4,5%).

На фиг. 5 представлены нежелательные явления (НЯ), появление которых привело к прекращению терапии, уменьшению дозы и полному досрочному завершению приема препарата, по состоянию на 6 июля 2012. Наиболее распространенными причинами временного прекращения приема вемурафениба были: сыпь (8 пациентов), отклонение результатов функциональной пробы печени (ФПП) от нормы (3 пациента) и артралгия (3 пациента). Наиболее распространенными причинами временного прекращения приема GDC-0973 были: сыпь (5 пациентов) и диарея (3 пациента). Причинами первичного уменьшения дозы или прекращения приема вемурафениба были: отклонение результатов ФПП от нормы (1 пациент), центральная серозная ретинопатия (1 пациент) и сыпь (1 пациент). Причинами первичного уменьшения дозы и прекращения приема GDC-0973 были: центральная серозная ретинопатия (1 пациент) и сыпь (1 пациент). Причиной для досрочного завершения приема вемурафениба было: удлинение интервала QT (1 пациент). Лишь небольшому количеству пациентов потребовалось уменьшение дозы или полное досрочное завершение приема препарата. Полученные результаты подтверждают вывод о том, что данная комбинация хорошо переносится исследуемыми пациентами.

Для стадии исследования с расширением дозы были выбраны два уровня доз: вемурафениб (720 мг и 960 мг ДРД) + GDC-0973 60 мг ОРД 21/7.

На фиг. 6 представлено изменение размера опухоли от исходного уровня до наилучшего ответа у пациентов, чье заболевание прогрессировало при предшествующем введении вемурафениба. Лечение пациентов, чье заболевание прогрессировало при предшествующем лечении вемурафенибом, комбинацией не сопровождалось значительным ответом опухоли.

На фиг. 7 представлено изменение размера опухоли от исходного уровня до наилучшего ответа у пациентов, которые ранее не проходили курс лечения вемурафенибом. Предварительные данные оценки эффективности у 25 пациентов, которые ранее не проходили курс лечения вемурафенибом, продемонстрировали, что у всех 25 пациентов наблюдалось уменьшение опухоли. Подтвержденная частота ответа согласно критериям RECIST 1.1 у пациентов, которые ранее не проходили курс лечения вемурафенибом, составляла 40%, частота стабильного заболевания составляла 60%.

На фиг. 8A представлен ответ в форме изображения ПЭТ пациента, чье заболевание прогрессировало при предшествующем лечении вемурафенибом, после лечения вемурафенибом + GDC-0973. На день

14 комбинированного лечения наблюдалось значительное уменьшение активности ПЭТ. Данный результат продемонстрировал, что лечение комбинацией вемурафениба и GDC-0973 способно быстро вызвать устранение резистентности к вемурафенибу. На фиг. 8B представлены дополнительные примеры ответов в форме изображения ПЭТ пациентов, чье заболевание прогрессировало при предшествующем лечении вемурафенибом, которые получали лечение вемурафенибом (Вем) + GDC-0973 (GDC).

Данные результаты демонстрируют, что GDC-0973 в комбинации с вемурафенибом является переносимым, и возникающие нежелательные явления поддаются коррекции. Комбинация доставлялась безопасно в соответствующих МПД для отдельных препаратов: вемурафениба (960 мг ДРД) и GDC-0973 (60 мг 21/7). Фармакокинетические данные исследования продемонстрировали, что экспозиции вемурафениба и GDC-0973 были аналогичны экспозициям, которые наблюдались ранее в исследованиях для каждого препарата в отдельности. Значительных ФК взаимодействий между вемурафенибом и GDC-0973 не наблюдалось.

Обновленные результаты: по состоянию на 25 января 2013 года у пациентов, подлежащих оценке эффективности, наблюдались следующие подтвержденные ответы

Объективный ответ, n (%)	Пациенты, которые ранее не проходили курс лечения ингибитором BRAF, (n=59)	Пациенты, заболевание которых прогрессировало на фоне приема вемурафениба, (n=49)
Наилучший общий ответ	43 (73)	7 (14)
- Полный ответ	2 (3)	0
- Частичный ответ	41 (70)	7 (14)
- Стабильное заболевание	14 (24)	24 (49)
- Прогрессирующее заболевание	1 (2)	16 (33)
- Невозможно оценить/ Не проводили	1 (2)	2 (4)

Общие нежелательные явления, обусловленные приемом препарата, а также избранные нежелательные явления в популяции пациентов были следующими

Нежелательное явление, %	Пациенты, которые ранее не проходили курс лечения ингибитором BRAF, (n=62)		Пациенты, заболевание которых прогрессировало на фоне приема вемурафениба, (n=53)	
	Степень ≥3	Все степени	Степень ≥3	Все степени
Неугревидная сыпь	11	77*	2	36
Диарея	6	71	2	40
Светочувствительность/ солнечный ожог	0	53	2	19
Утомляемость	6	52	2	21
Отклонение результатов лабораторных анализов печени от нормы	13	48	8	25
Тошнота	2	47	0	17
Креатинфосфокиназа выше нормы	3	39	4	15
Артралгия	8	37	2	6
Лихорадка	2	34	0	6
Угревидная сыпь	3	27*	0	13
Рвота	0	23	0	9
Гипертензия	2	15	0	2
Избранные нежелательные явления				
Стоматит/ Воспаление слизистой оболочки	3	8	0	4
Хориоретинопатия	2	7	0	0
СКК кожи/КА (сквамозно-клеточная карцинома кожи/кератоакантома)	3	3	2	2

*У 1 пациента с неугревидной сыпью и угревидной сыпью, соответственно, степень не была определена.

Модификации лечения вследствие возникновения нежелательных явлений в популяции пациентов были следующими

Модификация лечения, n (%)	Вемурафениб	Кобиметиниб	Вемурафениб + Кобиметиниб
Пациенты, которые ранее не проходили курс лечения ингибитором BRAF, (n=62)			
Временное прекращение приема*	33 (53)	25 (40)	23 (37)
Уменьшение дозы	6 (10)	4 (7)	0
Полное досрочное завершение приема препарата	0	1 (2)	0
Пациенты, заболевание которых прогрессировало на фоне приема вемурафениба, (n=53)			
Временное прекращение приема*	10 (19)	11 (21)	10 (19)
Уменьшение дозы	3 (6)	3 (6)	3 (6)
Полное досрочное завершение приема	1 (2)	0	0

* Согласно протоколу, после прекращения приема исследуемых препаратов более чем на 28 дней пациенты исключались из исследования.

Заключение: вемурафениб и кобиметиниб могут быть безопасно объединены в соответствующих МПД для отдельных препаратов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями являлись сыпь, диарея, светочувствительность и увеличение показателей функциональной пробы печени. Большинство нежелательных явлений относилось к от легкой до средней степени тяжести. Большинство нежелательных явлений можно было откорректировать в результате прекращения лечения и применения поддерживающей терапии, тогда как необходимость уменьшения дозы возникала редко.

Пример 2.

Было продемонстрировано, что лечение вемурафенибом в дозе 960 мг ДРД (два раза в день) в дни 1 - 28 и GDC-0973 в дозе 60 мг ОРД (один раз в день) в дни 1 - 21 в циклах лечения длительностью 28 дней является безопасным и хорошо переносимым. GO28141 представляет собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III для оценки безопасности и эффективности вемурафениба в комбинации с GDC-0973 по сравнению с вемурафенибом самим по себе у пациентов, страдающих от неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, ранее не получавших лечение.

Приблизительно 500 ранее не получавших лечение пациентов, страдающих от неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения лечения в одном из следующих режимов:

Группа А (контрольная группа): вемурафениб в дозе 960 мг внутрь (перорально, ПО) ДРД в дни 1-28 и плацебо ПО ОРД в дни 1-21 каждого цикла лечения длительностью 28 дней.

Группа В (группа исследуемого препарата): вемурафениб в дозе 960 мг ПО ДРД в дни 1-28 и GDC-0973 в дозе 60 мг ПО ОРД в дни 1-21 каждого цикла лечения длительностью 28 дней.

ДРД = два раза в день; ОРД = один раз в день.

Стратифицированная блочная схема рандомизации будет использована для распределения на группы лечения на основании следующих факторов стратификации:

Географическая область (Северная Америка, Европа, Австралия/Новая Зеландия или другие).

Классификация метастазов (неоперабельная стадия IIIc, M1a и M1b; или M1c).

На фиг. 2 представлена схема введения доз вемурафениба и GDC-0973/плацебо в ходе исследования.

Все пациенты находятся под пристальным наблюдением для изучения безопасности и переносимости в ходе всех циклов терапии, на визите окончания периода лечения исследования, а также в течение периода наблюдения. Нежелательные явления у пациентов оценивают каждые 2 недели в течение первых 2 циклов, затем перед каждым последующим циклом, а также по мере необходимости.

Ответ опухоли оценивают согласно критериям RECIST v1.1. Любые поддающиеся оценке и измеряемые проявления заболевания документируют на скрининге и повторно оценивают при каждой последующей оценке опухоли. Ответ оценивается исследователем с периодичностью в 8 недель. По усмотрению исследователя компьютерную томографию/сканирование МРТ повторяют в любое время, если существует подозрение на прогрессирование заболевания.

Для характеристики профиля токсичности исследуемой терапии у всех пациентов используют общую терминологию критериев нежелательных явлений (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 Национального института рака. Оценка ЭКГ (электрокардиограммы) проводят в день 15 первых 3 циклов, а затем в день 15 каждого 3-его цикла лечения (Циклы 6, 9, 12 и т.д.). Дерматологическую оценку проводят в начале Цикла 2 (± 1 неделя), а затем через каждые 3 цикла лечения (± 1 неделю) (Циклы 5, 8, 11 и т.д.). Офтальмологическое обследование повторяют, если оно клинически показано.

Пациенты получают лечение до появления признаков прогрессирования заболевания, смерти, неприемлемой токсичности или отзыва согласия в зависимости от того, какое событие происходит раньше. Пациенты в группе лечения вемурафенибом и плацебо не имеют права переходить в группу лечения вемурафенибом и GDC-0973 при прогрессировании заболевания и наблюдаются для определения выживаемости.

Первичной целью оценки эффективности в данном исследовании является оценка эффективности вемурафениба в комбинации с GDC-0973 по сравнению с вемурафенибом и плацебо у пациентов, страдающих от неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, ранее не получавших лечение, причем данную эффективность определяют как удлинение выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS, progression free survival), которую оценивает исследователь в исследовательском центре.

Вторичной целью оценки эффективности в данном исследовании является оценка эффективности вемурафениба в комбинации с GDC-0973 по сравнению с вемурафенибом и плацебо у пациентов, страдающих от неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, ранее не получавших лечение, причем данную эффективность определяют как частоту объективных ответов (ORR, objective response rate), длительность ответа (DOR, duration of response) и общую выживаемость (OB).

Целью оценки безопасности в данном исследовании является характеристика профиля токсичности у пациентов, получающих вемурафениб и GDC-0973, по сравнению с вемурафенибом и плацебо. Целью оценки фармакокинетики в данном исследовании является характеристика фармакокинетики GDC-0973 и вемурафениба и сравнение фармакокинетики вемурафениба при введении совместно с GDC-0973 с фармакокинетикой вемурафениба при введении совместно с плацебо. Целью оценки исходов, полученных путем опроса пациентов, в данном исследовании является оценка обусловленного состоянием здоровья качества жизни пациентов, получающих вемурафениб и GDC-0973, по сравнению с вемурафенибом и плацебо, причем данную оценку проводят в результате заполнения анкеты Качества жизни (Quality of Life) Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC, European Organization for Research and Cancer) и анкеты EuroQol 5 dimension (EQ-5D).

Пациенты.

Для соответствия критериям для участия в данном исследовании пациенты не должны ранее получать лечение неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомы. Пациенты должны иметь подтвержденную мутацию BRAF^{V600} в ткани опухоли меланомы. Неограничивающий перечень критериев включения и невключения является следующим:

Критерии включения, связанные с заболеванием.

Пациенты с подтвержденной гистологическим способом меланомой, метастатической меланомой неоперабельной стадии IIIc или стадии IV, как определено согласно требованиям AJCC, 7-ое издание.

Пациенты, которые ранее не проходили курс лечения местнораспространенного неоперабельного или метастатического заболевания (т.е. предшествующая системная противораковая терапия прогрессирующего заболевания стадий IIIc и IV отсутствует). Допускается предшествующая адьювантная иммунотерапия (в том числе ипилимумабом).

Документально подтвержденный положительный статус по мутации BRAF^{V600} в ткани опухоли меланомы (архивированные или вновь полученные образцы опухоли).

Измеряемые проявления заболевания согласно RECIST v1.1. Критерии невключения, связанные с раком.

Предшествующее лечение ингибитором пути передачи сигналов RAF или MEK в анамнезе.

Паллиативная лучевая терапия в течение 14 дней до приема первой дозы исследуемой терапии.

Крупное хирургическое вмешательство или травматическое повреждение в течение 14 дней до приема первой дозы исследуемой терапии.

Активные злокачественные образования, отличные от меланомы, которые могут потенциально повлиять на интерпретацию оценки эффективности. Пациенты с предшествующими злокачественными образованиями в течение последних 3 лет не включаются в исследование, за исключением пациентов, страдающих от резерцированной БКК (базально-клеточной карциномы) или СКК (сквамозноклеточного рака) кожи, меланомы in situ, карциномы in situ шейки матки и карциномы in situ молочной железы.

Допускается локальное повышение уровня специфического антигена простаты в анамнезе при отсутствии подтвержденного рентгенографическим методом метастатического рака предстательной железы. GDC-0973 и плацебо GDC-0973 поставляется в форме таблеток 20 мг для перорального применения. GDC-0973 упакован в блистерные упаковки. Плацебо GDC-0973 упаковано в блистерные упаковки,

идентичные упаковкам GDC-0973. Неактивные компоненты GDC-0973 являются следующими: в состав ядра таблетки входят моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния. В состав покрытия таблетки входят: частично гидролизованный поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк. Пلاцебо для GDC-0973 состоит из всех неактивных компонентов, перечисленных выше, и его внешний вид идентичен внешнему виду GDC-0973. Вемурафениб

Вемурафениб поставляется в форме таблеток 240 мг для перорального применения. Вемурафениб упакован в бутылки. Неактивные компоненты в таблетках вемурафениба являются следующими: ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлоза, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, гидроксипропилцеллюлоза (ядро таблетки), поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350, тальк и оксид железа красный (покрытие таблетки).

Тест на мутацию BRAF^{V600}.

Пациенты, анализ опухоли меланомы которых на наличие мутации BRAF^{V600} с помощью теста cobas® 4800 BRAF V600 mutation test является положительным, соответствуют критериям для включения в клиническое исследование, если выполняются другие критерии для участия в исследовании. Образцы опухолей могут быть получены из первичной опухоли меланомы или из любого участка метастазирования при условии, что выполняются все требования, описанные выше. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения для проведения теста cobas® 4800 BRAF V600 mutation test используют заархивированные или вновь полученные препараты опухоли, зафиксированные в формалине и залитые парафином (ЗФЗП). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения препараты опухоли отбирают в виде свежих замороженных тканей; не допускается использование тканей, полученных в результате тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ, FNA, fine needle aspirations).

Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров для целей ясности понимания, приведенные описания и примеры не следует интерпретировать в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения. Описание всех патентов и научной литературы, ссылки на которые были приведены в настоящей заявке, в явной форме включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения неоперабельной или метастатической меланомы, положительной по мутации BRAF^{V600}, включающий введение пациенту (i) первой композиции, которая содержит [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-иодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-[(2S)-2-пиперидинил]-1-азетидинил]метанон (соединение II) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения; и (ii) второй композиции, которая содержит {3-[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (соединение I) или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, причем соединение II вводят в дозе 60 мг в дни 1-21 цикла длительностью 28 дней и соединение I вводят в дозе 960 мг два раза в день каждый день цикла длительностью 28 дней.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что первую композицию вводят последовательно после второй композиции.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что первую композицию вводят одновременно со второй композицией.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится, по существу, в аморфной форме.

5. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в аморфной форме.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что соединение I или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения находится в твердом молекулярном комплексе, образованном с ацетатсукцинатом гидроксипропилметилцеллюлозы таким образом, что указанное соединение является иммобилизованным в аморфной форме.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 1:9 до приблизительно 5:5 соответственно.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении от приблизительно 2:8 до приблизительно 4:6 соответственно.

9. Способ по п.6, отличающийся тем, что количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении приблизительно 3:7 соответственно.

10. Способ по п.6, отличающийся тем, что количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы в указанном комплексе находятся в соотношении 3:7 соответственно.

11. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что вторая композиция содержит смесь, при-

чем приблизительно 97 мас.% указанной смеси составляет твердый молекулярный комплекс по п.6 и приблизительно 3 мас.% указанной смеси составляет диоксид кремния.

12. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что вторая композиция содержит суспензию твердого молекулярного комплекса по п.6 в фармацевтически приемлемом носителе.

13. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что вторая композиция представляет собой таблетку, содержащую твердый молекулярный комплекс соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (АС ГПМЦ).

14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что первая композиция содержит одно или несколько из следующих веществ: моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния.

15. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что соединение II предложено в форме таблетки, содержащей моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия и стеарат магния.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанная таблетка содержит покрытие таблетки, в состав которого входят частично гидролизованный поливинилалкоголь, диоксид титана, полиэтиленгликоль 3350 и тальк.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что соединение II предложено в форме таблетки 20 мг, в форме таблетки 40 мг или в форме таблетки 60 мг.

18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что вторую дозу 960 мг соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения вводят приблизительно через 12 ч после первой дозы 960 мг соединения I или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что как соединение I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, так и соединение II или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения вводят перорально вместе с приемом пищи или без него.

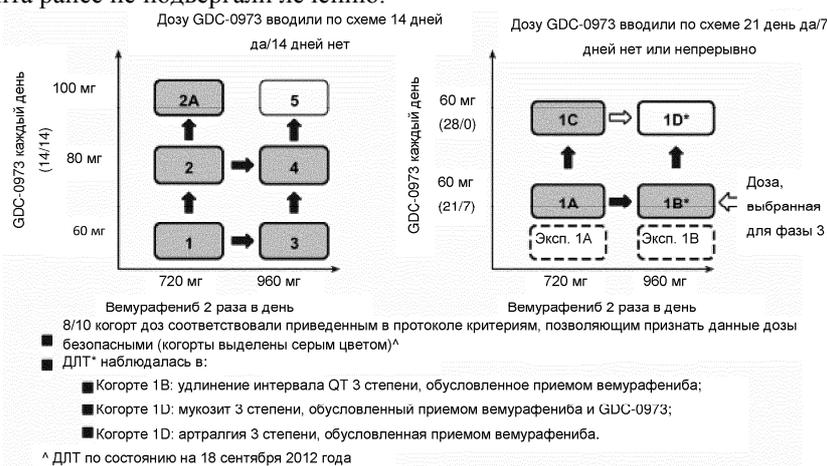
20. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что неоперабельная или метастатическая меланома представляет собой меланому, положительную по мутации BRAF^{V600E}.

21. Способ по любому из пп.1-20, отличающийся тем, что неоперабельная или метастатическая меланома представляет собой метастатическую меланому.

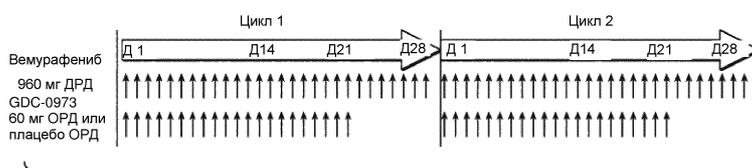
22. Способ по любому из пп.1-21, отличающийся тем, что мутацию BRAF^{V600} определяют с помощью способа, включающего (а) осуществление анализа нуклеиновой кислоты, например ДНК, экстрагированной из образца меланомы пациента, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирования; и (б) определение экспрессии BRAF^{V600} в указанном образце.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанный образец меланомы представляет собой образец, зафиксированный в формалине и залитый парафином.

24. Способ по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что неоперабельную или метастатическую меланому пациента ранее не подвергали лечению.



Фиг. 1



Фиг. 2

Пациенты, получившие лечение, (n=70)	
Медиана возраста, лет (диапазон)	57,5 лет (19 - 76)
Пол, n (%)	
Мужской	49 (70,0)
Женский	21 (30,0)
Общесоматический статус согласно ECOG, n (%)	
ОС 0	35 (50,0)
ОС 1	35 (50,0)
ЛДГ (лактатдегидрогеназа) на скрининге или в День 1 Цикла 1, n (%)	
Выше нормы	44 (63,0)
Стадия меланомы при включении, n (%)	
Неоперабельная стадия 11 Ic	6 (8,6)
Стадия IV, M1a	2 (2,9)
Стадия IV, M1b	10 (14,3)
Стадия IV, M1c	52 (74,3)
Пациенты, заболевание которых прогрессировало на фоне приема вемурафениба, n (%)	38 (54,3)
Медиана циклов лечения	3 цикла (1 - 13)

Фиг. 3

Наиболее распространенные НЯ, обусловленные приемом вемурафениба или GDC-0973				
n=70	Степень 3 или 4		Всего	
	n	%	n	%
Общее количество пациентов с НЯ	20	28,6	67	95,7
Неугревидная сыпь ^a	5	7,1	37	52,9
Диарея	4	5,7	36	51,4
Светочувствительность/ солнечный ожог	0	0	22	31,4
Утомляемость	1	1,4	21	30,0
Тошнота	1	1,4	20	28,6
Избранные нежелательные явления, обусловленные приемом вемурафениба или GDC-0973				
Креатинфосфокиназа выше нормы	3	4,3	14	20,0
Увеличение показателей функциональной пробы печени ^b	3	4,3	14	20,0
Артралгия	1	1,4	9	12,9
Серьезная хориоретинопатия ^c	0	0	3	4,3
Сквамно-клеточная карцинома кожи, КА (кератоакантома)	1	1,4	1	1,4

*Включает всех пациентов, сообщавших о каждом из НЯ в общем виде, даже при частоте возникновения, равной нулю.

a Неугревидная сыпь включает следующие термины согласно MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности): сыпь, генерализованная сыпь, макулопапулезная сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь, эритематозная сыпь, эритема, зудящая сыпь, дерматит, шелушение кожи, эксфолиативный дерматит, цианоз.

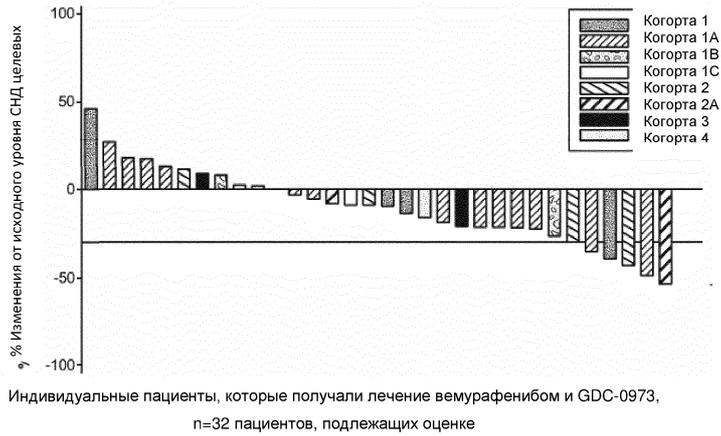
b Увеличение показателей ФПП включает следующие термины согласно MedDRA: щелочная фосфатаза выше нормы, билирубин выше нормы, гипербилирубинемия, АСТ и АЛТ выше нормы (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза), трансаминаза выше нормы и гамма-глутамилтрансфераза выше нормы.

c Серьезная хориоретинопатия включает следующие термины согласно MedDRA: хориоретинальное нарушение, хориоретинопатия, 1 пациент с нечеткостью зрения, которому позже был поставлен диагноз серьезная хориоретинопатия.

Фиг. 4

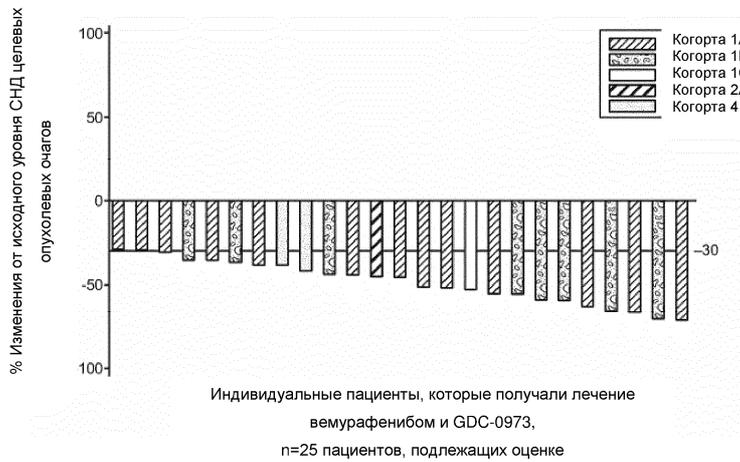
Все пациенты (n=70)	Вемурафениб	GDC-0973	Вем и GDC-0973
Временное прекращение приема препарата	17 (24,3%)	15(21,4%)	13 (8,6%)
Уменьшение дозы препарата	3 (4,3%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)
Полное досрочное завершение приема препарата вследствие НЯ (нежелательного явления)	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)

Фиг. 5



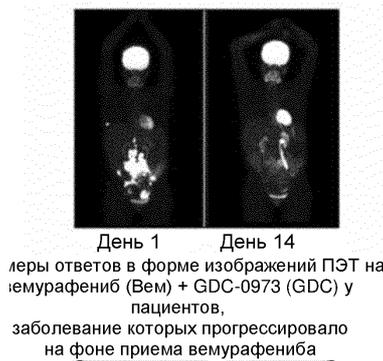
СНД, сумма наибольших диаметров.
Столбцы обозначают пациентов, включенных в когорты исследования с увеличением дозы и с расширением дозы.
Пациентам, которым была назначена одна и та же доза ВеМ/GDC-0973, соответствуют столбцы с одинаковой заливкой.

Фиг. 6

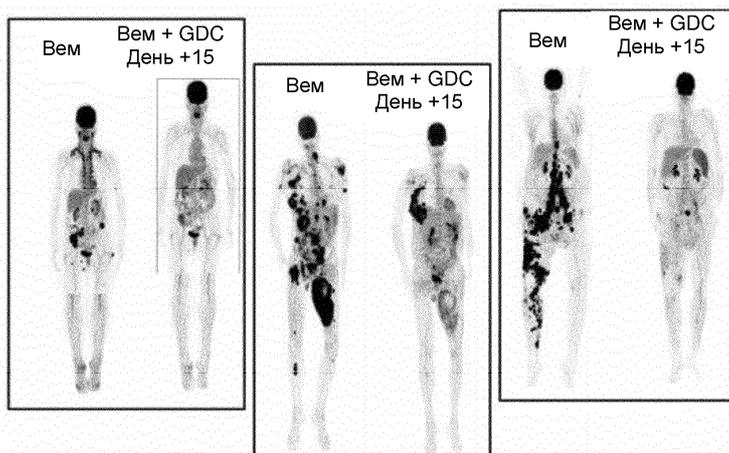


СНД, сумма наибольших диаметров.
Столбцы обозначают пациентов, включенных в когорты исследования с увеличением дозы и с расширением дозы.
Пациентам, которым была назначена одна и та же доза ВеМ/GDC-0973, соответствуют столбцы с одинаковой заливкой.

Фиг. 7



Фиг. 8А



Примеры ответов в форме изображений ПЭТ на вемурафениб (Вем) + GDC-0973 (GDC) у пациентов, заболевание которых прогрессировало на фоне приема вемурафениба

Фиг. 8В

