

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290504 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.20

(22) Дата подачи заявки
2020.08.07

(51) Int. Cl. A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) PCT/CN2019/099754

(32) 2019.08.08

(33) CN

(86) PCT/US2020/045410

(87) WO 2021/026454 2021.02.11

(71) Заявитель:
ЛАЭКНА ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:

Лу Крис (US), Чжан Жуйпэн (CN), Юэ
Юн (US), Чжан Миньхуа (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящая заявка представляет способ лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий введение пациенту комбинации афуресертиба и CFG920, где кастрационно-резистентный рак предстательной железы также устойчив к одному или нескольким стандартным методам лечения.

202290504 A1

202290504

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572779EA/019

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Притязание на приоритет

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество международной заявки с регистрационным No. PCT/CN2019/099754, поданной 8 августа 2019 г. Полное содержание вышеприведенной заявки включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака и к комбинациям, полезным для такого лечения.

Уровень техники

Эффективное лечение гиперпролиферативных заболеваний, включая рак, является постоянной целью в области онкологии. Как правило, рак возникает в результате нарушения регуляции нормальных процессов, которые контролируют клеточное деление, дифференцировку и апоптотическую гибель клеток, и характеризуется пролиферацией злокачественных клеток, которые имеют потенциал для неограниченного роста, локальной экспансии и системного метастазирования. Нарушение регуляции нормальных процессов включает аномалии в путях передачи сигнала и/или аномалии в регуляции транскрипции генов, и/или реакции на факторы (например, факторы роста), которые отличаются от тех, которые обнаруживаются в нормальных клетках.

Рак предстательной железы характеризуется зависимостью от андрогенного сигнального пути. Определенные специфические генетические изменения в андрогеновом рецепторе могут активировать андрогенный сигнальный путь и способствовать росту клеток рака предстательной железы. Основным методом лечения метастатического рака предстательной железы исторически был сосредоточен на нацеливании на передачу сигналов андроген-андрогенового рецептора путем либо уменьшения количества лиганда (андрогенов), доступного для связывания с андрогеновым рецептором, либо блокирования связывания андрогенового рецептора с его лигандом, двумя основными видами средств для лечения рака предстательной железы, используемых в клинике.

Первым видом лекарств против рака предстательной железы являются антагонисты андрогенов, также известные как антиандрогены. Антиандрогены изменяют путь андрогенов, блокируя рецептор, конкурируя за сайты связывания на поверхности клетки или влияя на выработку андрогенов. Наиболее распространенными антиандрогенами являются антагонисты андрогеновых рецепторов, которые действуют на уровне клеток-мишеней и конкурентно связываются с андрогеновыми рецепторами. Конкурируя с циркулирующими андрогенами за участки связывания с рецепторами клеток предстательной железы, антиандрогены способствуют апоптозу и подавляют рост рака предстательной железы.

Второй вид лекарств против рака предстательной железы представляет собой ингибиторы фермента синтеза андрогенов. Цитохром P450 17A1, также известный как 17

α -гидроксилаза/C17,20 лиаза (CYP17A1), является ключевым ферментом в пути синтеза прогестина, минералкортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогена. Ингибирование CYP17A1 обеспечивает эффективный терапевтический инструмент для нацеливания на сигнальный путь андрогенного рецептора (AR); однако, когда этот путь активируется на уровне связывания пострецепторного лиганда или посредством негормонально-опосредованных механизмов, ингибиторов CYP17A1 может быть недостаточно. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, это означает, что в рост клеток рака предстательной железы могут быть вовлечены дополнительные факторы и могут быть связаны с развитием лекарственной устойчивости после использования ингибиторов CYP17A1. (Rini, B. I., and Small, E. J., Hormone-refractory prostate cancer. *Cuf. Treat. Options Oncol.* 2002; 3:437; Singh, P., Yam, M., Russell, P. J., and Khatri, A., Molecular and traditional chemotherapy: a united front against prostate cancer. *Cancer Lett.* 2010;293:1).

Многие виды рака предстательной железы также характеризуются конститутивной или иным образом аномальной активацией сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Путь PI3K является одним из наиболее часто активируемых при раке человека, и его важность в канцерогенезе хорошо известна (Samuels Y and Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Current Opinion in Oncology*, 2006;18:77-82). Инициация передачи сигналов начинается с фосфорилирования фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-P3 (PIP3). PIP3 является важным вторичным мессенджером, который рекрутирует белки, содержащие плекстрин-гомологичные домены, на клеточную мембрану, где они активируются. Наиболее изученным из этих белков является протеинкиназа B (AKT), которая способствует выживанию, росту и пролиферации клеток. Показано, что во многих случаях механизм активации передачи сигналов PI3K при раке предстательной железы обусловлен функциональной недостаточностью белка-супрессора опухоли фосфатазы и тензина (PTEN).

Андрогенная депривационная терапия остается стандартом лечения распространенного рака предстательной железы. Несмотря на первоначальный благоприятный ответ, почти у всех пациентов неизменно развивается более агрессивный, кастрационно-резистентный фенотип. Имеющиеся данные указывают на то, что развитие кастрационно-резистентного рака предстательной железы причинно связано с продолжением передачи сигналов андрогенного рецептора. Рак предстательной железы, который прогрессирует, несмотря на кастрационный уровень андрогенов (<50 нг/мл), называется кастрационно-резистентным раком предстательной железы (CRPC). Абиратерон и энзалутамид являются одобренными препаратами для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) после химиотерапии. Абиратерон является необратимым ингибитором CYP17, ключевым ферментом синтеза андрогенов в надпочечниках и внутри опухоли, тогда как энзалутамид является антагонистом андрогенных рецепторов. Как абиратерон, так и энзалутамид снижают уровень андрогенного сигнала пациента, блокируя рост рака предстательной железы. Однако у большинства пациентов, отвечающих на абиратерон и энзалутамид, в

конечном итоге развивается резистентность. Доступные в настоящее время методы лечения таких видов рака ограничены чередованием абиратерона, энзалутамида и химиотерапии с медианой PFS от 2,8 до 4,0 месяцев у пациентов с mCRPC, у которых предыдущее лечение было неудачным (de Bono, et al., Eur Urol. 2018;74(1):37-45.; Caffo, et al., Eur Urol. 2015;68(1):147-53.). Однако недавно в литературе сообщалось о перекрестной резистентности между таксанами (доцетаксел и кабазитаксел) и средствами, нацеленными на AR, абиратероном и энзалутамидом, что делает клиническое ведение с текущей стратегией лечения резистентных к лечению пациентов с mCRPC еще более сложной задачей (van Soest, et al., Eur J Cancer. 2013;49(18):3821-30.; Shiota, et al., Cancer Sci. 2018;109(10):3224-34. doi: 10.1111/cas.13751.). Таким образом, существует большая неудовлетворенная медицинская потребность в разработке новых методов лечения резистентных к терапии пациентов с mCRPC.

Сущность изобретения

В настоящей заявке, помимо прочего, предложен способ лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, где пациент является резистентным к одному или нескольким видам лечения рака предстательной железы, включающий введение пациенту:

- (i) N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (афуресертиб), или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) 1-(2-хлор-пиридин-4-ил)-3-(4-метил-пиридин-3-ил)-имидазолидин-2-она (CFG920), или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (iii) необязательно, кортикостероида, такого как преднизон.

Подробности одного или нескольких вариантов осуществления изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения.

Описание чертежей

На фиг. 1A-1D представлены графики, демонстрирующие противоопухолевую эффективность CFG920 и афуресертиба при лечении MDX191210 на мышинной модели MiniPDX. Значения представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM). На фиг. 1A показаны значения относительных световых единиц (RLU) для каждой исследуемой группы, определенные в анализе Cell Titer-Glo (CTG). На фиг. 1B показаны относительные значения пролиферации опухоли (%) для каждой исследуемой группы. На фиг. 1C показаны изменения массы тела в граммах для каждой исследуемой группы. На фиг. 1D показаны относительные изменения массы тела (RCBW, представленные в виде процентного изменения с для 0) в каждой исследуемой группе.

На фиг. 2A-2C представлены графики, показывающие противоопухолевую эффективность CFG920 и афуресертиб у пациента-человека. На фиг. 2A показаны изменения уровня ПСА у пациента до и после получения исследуемого лечения (Cut-off day: July 23, 2020). На фиг. 2B показаны изменения уровня тестостерона у пациента на фоне

исследуемого лечения. На фиг. 2С показаны изменения уровня альдостерона у пациента в ходе исследуемого лечения.

Подробное описание

CFG920 представляет собой новый нестероидный обратимый двойной ингибитор цитохрома 17A1 (CYP17A1) (фермент синтеза тестостерона) и CYP11B2 (альдостеронсинтаза). Компания Novartis Pharmaceuticals провела первое исследование фазы I/II с участием человека у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC). (см. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01647789). В этом исследовании оценивали безопасность, рекомендуемую дозу фазы II (RP2D), фармакокинетические данные (ФК) и данные фармакодинамики (ФД) и получили доказательство концепции у пациентов с mCRPC, продемонстрировав, что неподтвержденная частота снижения простат-специфического антигена (ПСА) на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем в этом исследовании составила 28% (16 из 57; 95% доверительный интервал [ДИ]: 17-42) и 26% (32 из 124; 95% ДИ: 18-34) для пациентов с предшествующей химиотерапией и пациентов, не получавших химиотерапию, соответственно. Для пациентов с mCRPC наиболее часто используемые лекарственные средства были изменены с одобрением энзалутамида и ацетата абиратерона (Beer, et al., J Clin Oncol. 2014;32(Suppl_4), abs LBA1.; Scher, et al., N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.; Shore, et al., Lancet Oncol. 2016;17(2):153-63.; de Bono, et al., N Engl J Med. 2011;364:1995-2005.; Ryan, et al., N Engl J Med. 2013;368(2):138-48.). Однако более скромный ответ на абиратерон после прогрессирования на доцетакселе и энзалутамиде наблюдали у ограниченного числа пациентов с mCRPC, включая только 8% пациентов, достигших снижения ПСА на $\geq 50\%$ при последующем применении абиратерона. Среднее время до прогрессирования (ПСА, объективное или симптоматическое) после лечения абиратероном составило всего 15,4 недели (95% CI 10.7 to 20.2) (Loriot, et al., Ann Oncol. 2013;24(7):1807-12.; Noonan, et al., Ann Oncol. 2013;24(7):1802-7.).

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, одна из потенциальных причин низкой частоты ответа на ПСА и короткой выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациентов с mCRPC после лечения энзалутамидом и абиратероном в сочетании с преднизоном заключается в том, что другие факторы, помимо сигнальных путей андрогенов, также способствуют росту и дифференцировке клеток рака предстательной железы. Путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ вовлечен в канцерогенез предстательной железы и резистентность к кастрации, хотя точная функция пути PI3K/АКТ еще не полностью выяснена (Chen, et al., Front Biosci (Landmark Ed). 2016;21:1084-91.). Активированная АКТ перемещается в цитоплазму и ядро и активирует нижележащие мишени, участвующие в выживании (Wegie, et al., Int J Cancer. 2008;122(7):1521-9.; Lee, et al., Mol Cancer. 2004;3:31. doi: 10.1186/1476-4598-3-31.), пролиферации (Gao, et al., Biochem Biophys Res Commun. 2003;310(4):1124-32.) и апоптозе (Kim, et al. Phytother Res. 2014;28(3):423-31.) клеток рака предстательной железы, в дополнение к миграции и инвазии (Vo, et al., Endocrinology. 2013;154(5):1768-79.). Делеция опухолевого супрессора

фосфатазы и гомолога тензина (PTEN) на хромосоме 10 признана основным ингибитором путей PI3K и AKT (Sansal, et al. J Clin Oncol. 2004;22(14):2954-63.; Carnero, et al., Curr Cancer Drug Targets. 2008;8(3):187-98.) и часто теряется в опухолях человека. Рак предстательной железы является одним из видов рака, наиболее часто поражаемых аномалиями PTEN (Sulis, et al., Trends Cell Biol. 2003;13(9):478-83.). Было показано, что биомаркером активации пути PI3K/AKT и статуса PTEN является белок 2, связывающий инсулиноподобный фактор роста, при раке предстательной железы (Mehrian-Shai, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(13):5563-8.). Бортезомиб был изучен для использования в лечении рака предстательной железы *in vitro*, при этом было обнаружено, что он дефосфорилирует фосфо-AKT, что приводит к подавлению сигналов PI3K/AKT/mTOR, что приводит к индукции остановки роста и апоптоза в клетках рака предстательной железы (Befani, et al., J Mol Med (Berl). 2012;90(1):45-54.). Кроме того, инактивация PTEN путем делеции или мутации выявляется примерно в 16-20% образцов первичной опухоли предстательной железы при радикальной простатэктомии и >50% кастрационно-резистентных опухолей (Hamid, et al. Eur Urol. 2019 Jul;76(1):89-97; Jamaspishvili, et al. Nat Rev Urol. 2018;15(4):222-234.). Потеря PTEN присутствует более чем у 60% пациентов с mCRPC, у которых предшествующее лечение доцетакселом оказалось неэффективным, что означает, что активация пути AKT, вызванная потерей PTEN, играет критическую роль в прогрессировании mCRPC после неэффективности предшествующего стандартного лечения (de Bono, et al. Annals of Oncology. 2016; 27 (Suppl_6):243-265.).

Клиническое исследование показало, что более 70% пациентов с CRPC первоначально отвечают на терапию первой линии абиратероном или энзалутамидом (de Bono, et al., N Engl J Med. 2011;364:1995-2005). Однако последующее повышение уровня ПСА или прогрессирование опухоли произошло почти у всех пациентов, ответивших на лечение, примерно через 15 месяцев (de Bono, et al., Eur Urol. 2018;74(1):37-45). Возрастающий процент пациентов с потерей PTEN по мере прогрессирования CRPC вызывает активацию путей PI3K/AKT, которые могут играть критическую роль в качестве основных механизмов устойчивости к абиратерону и/или энзалутамиду.

Настоящая заявка предоставляет способ лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий введение пациенту:

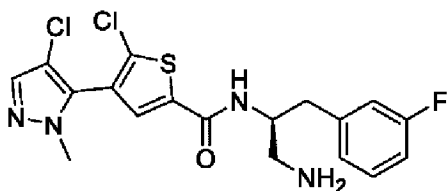
(i) N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (афуресертиб), или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) 1-(2-хлор-пиридин-4-ил)-3-(4-метил-пиридин-3-ил)-имидазолидин-2-она (CFG920), или его фармацевтически приемлемой соли; и

(iii) необязательно, кортикостероида;

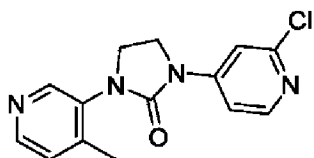
где пациент является резистентным к одному или нескольким видам лечения рака предстательной железы.

Афуресертиб имеет следующую химическую структуру:



Афуресертиб.

CFG920 имеет следующую химическую структуру:



CFG920.

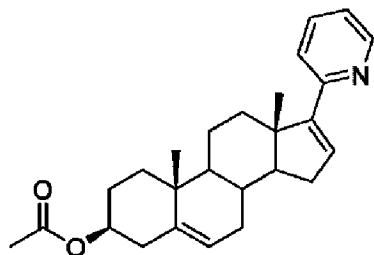
В некоторых вариантах осуществления пациент является резистентным к одному или нескольким предшествующим методам лечения рака предстательной железы. Лечение рака предстательной железы может включать лечение одним или несколькими антиандрогенным средством, химиотерапевтическим средством или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления пациент является резистентным к одному или нескольким стандартным методам лечения рака предстательной железы, которые могут включать один или несколько из антиандрогенного средства, химиотерапевтического средства или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пациент является резистентным к методам лечения, включающим один или несколько из антиандрогенного средства, химиотерапевтического средства или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления пациент является резистентным по меньшей мере к двум антиандрогенными средствами. В некоторых вариантах осуществления пациент является резистентным по меньшей мере к одному антиандрогенному средству и резистентным по меньшей мере к одному химиотерапевтическому средству. В некоторых вариантах осуществления антиандрогенное средство включает один или несколько из абиратерона, энзалутамида, апалутамида и даролутамида или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство включает одно или несколько из доцетаксела и кабазитаксела, или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от кастрационно-резистентного рака предстательной железы и имеет потерю фосфатазы и гомолога тензина (PTEN). В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как резистентный на основании предыдущих результатов лечения. Например, пациент определяется как резистентный посредством идентификации одного или нескольких биомаркеров, которые связаны с резистентностью к одному или нескольким видам терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как резистентный с помощью геномного анализа. В некоторых вариантах осуществления пациент определяется как резистентный с помощью тестирования *in vitro* биопсии образцов ткани.

В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложен способ

лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий введение пациенту афуресертиба или его фармацевтически приемлемой соли; CFG920 или его фармацевтически приемлемой соли; и необязательно кортикостероида.

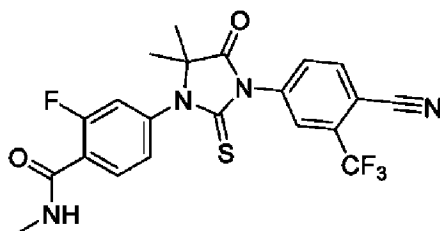
В некоторых вариантах осуществления кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

Абиратерон и его фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами 17α -гидроксилазы/ $C_{17,20}$ -лиазы. Абиратерона ацетат (CAS Registry NO. 154229-18-2) представляет собой соединение, известное под химическим названием (3S, 10R, 13S)-10,13-диметил-17-пиридин-3-ил-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15-декагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил]ацетат), имеющий приведенную ниже формулу. Абиратерона ацетат коммерчески доступен как ZYTIGA® от Janssen Biotech, Inc. и описан в международной заявке PCT WO 93/20097, содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки. Абиратерона ацетат преобразуется *in vivo* в абиратерон, ингибитор биосинтеза андрогенов, который ингибирует CYP17 (17α -гидроксилаза/ $C_{17,20}$ -лиаза).



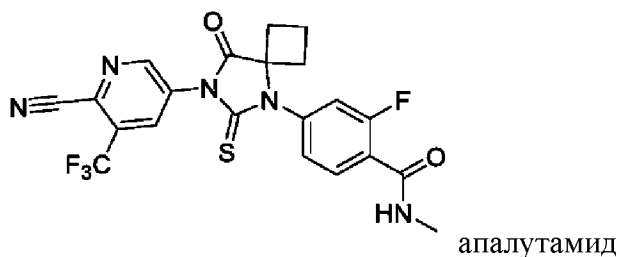
Абиратерона ацетат

Энзалутамид и его фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами андрогеновых рецепторов. Энзалутамид коммерчески доступен как XTANDI® от Pfizer Inc. / Astellas Pharma US, Inc. Название IUPAC 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-N-метилбензамид. CAS No. 915087-33-1. Энзалутамид был впервые описан в публикации заявки на патент США US2007/0004753A1, содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.

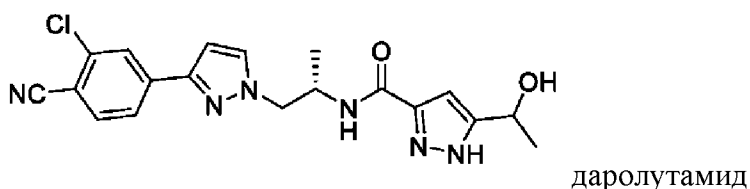


энзалутамид

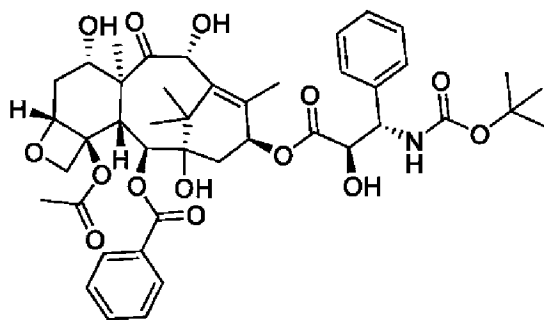
Апалутамид и его фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами андрогеновых рецепторов. Апалутамид коммерчески доступен как ERLEADA® от Janssen Biotech, Inc. Название IUPAC 4-[7-[6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-8-оксо-6-сульфанилиден-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил]-2-фтор-N-метилбензамид. CAS No. 956104-40-8. Апалутамид был впервые описан в публикации заявки на патент PCT WO 2007/126765, содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.



Даролутамид и его фармацевтически приемлемые соли являются антагонистами андрогеновых рецепторов. Даролутамид находится в процессе разработки в Orion Oyj and Bayer HealthCare для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы под экспериментальными названиями ODM-201 и BAY-1841788. Название IUPAC N-((S)-1-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)-5-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид. CAS No. 1297538-32-9. Даролутамид был впервые описан в публикации заявки на патент PCT WO 2011/051540, содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки.



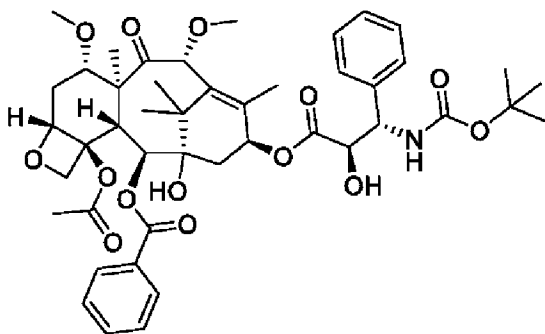
Доцетаксел и его фармацевтически приемлемые соли представляют собой химиотерапевтические средства на основе таксана, обычно используемые при лечении различных видов рака, включая рак молочной железы, легких, предстательной железы, желудка, головы и шеи и рака яичников. Доцетаксел коммерчески доступен как TAXOTERE® от Sanofi-Aventis и был впервые описан в публикации заявки на патент Франции FR2601675A1. Название IUPAC [(1S,2S,3R,4S,7R,9S,10S,12R,15S)-4-ацетилокси-1,9,12-тригидрокси-15-[(2R,3S)-2-гидрокси-3-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]-3-фенилпропаноил]окси-10,14,17,17-тетраметил-11-оксо-6-оксатетрацикло[11.3.1.0^{3,10}.0^{4,7}]гептадец-13-ен-2-ил] бензоат. CAS No. 114977-28-5.



доцетаксел

Кабазитаксел и его фармацевтически приемлемые соли представляют собой химиотерапевтические средства на основе таксана. Кабазитаксел коммерчески доступен как JEV TANA® от Sanofi-Aventis и был впервые описан в публикации заявки PCT WO 96/30355. Название IUPAC (2α,5β,7β,10β,13α)-4-ацетокси-13-({(2R,3S)-3-[(третбутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил}окси)-1-гидрокси-7,10-

диметокси-9-оксо-5,20-эпокситакс-11-ен-2-ил бензоат. CAS No. 183133-96-2.



кабазитаксел

Способы получения афуресертиба описаны в патентах США No. 8410158 и 8609711. В некоторых вариантах осуществления афуресертиб находится в форме гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления, афуресертиб находится в форме гидрохлоридной соли, имеющей, например, стехиометрическое соотношение 1:1 N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида и гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления, афуресертиб находится в форме кристаллического N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида гидрохлорида. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая гидрохлоридная соль имеет один или несколько характеристических дифракционных пиков в единицах 2-тета ($\pm 0,3^\circ$), выбранных из $7,2^\circ$, $14,4^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $20,8^\circ$, $21,5^\circ$, $22,4^\circ$, $22,9^\circ$, $23,7^\circ$, $24,5^\circ$, $24,7^\circ$, $25,1^\circ$, $25,7^\circ$, $27,3^\circ$, $28,2^\circ$, $28,8^\circ$, $30,4^\circ$, $32,4^\circ$, $32,7^\circ$, $35,2^\circ$, $36,1^\circ$, $40,0^\circ$, $41,3^\circ$ и $41,7^\circ$, как измерено на рентгеновской порошковой дифрактограмме с использованием Cu K α -излучения. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая гидрохлоридная соль имеет термограмму DSC с эндотермическим пиком примерно при 220°C . Способы получения кристаллического афуресертиба и его солей описаны в патенте США No. 8609711.

Способы получения CFG920 описаны в патенте США No. RE45173. В некоторых вариантах осуществления CFG920 находится в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления CFG920 находится в кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления, CFG920 представляет собой свободное основание в безводной кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления безводное кристаллическое свободное основание имеет один или несколько характеристических дифракционных пиков в единицах 2-тета ($\pm 0,3^\circ$), выбранных из $12,7^\circ$, $13,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $18,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,0^\circ$, $20,6^\circ$, $22,2^\circ$, $24,1^\circ$, $25,6^\circ$, $26,1^\circ$, $26,5^\circ$, $27,1^\circ$ и $27,8^\circ$, как измерено на рентгеновской порошковой дифрактограмме с использованием Cu K α -излучения. В некоторых вариантах осуществления безводное кристаллическое свободное основание имеет термограмму DSC с эндотермическим пиком примерно при 175°C .

В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе:

(i) от примерно 1 мг до примерно 1000 мг; или

- (ii) от примерно 1 мг до примерно 500 мг; или
 - (iii) от примерно 10 мг до примерно 500 мг; или
 - (iv) от примерно 20 мг до примерно 400 мг; или
 - (v) от примерно 30 мг до примерно 300 мг; или
 - (vi) от примерно 40 мг до примерно 250 мг; или
 - (vii) от примерно 50 мг до примерно 200 мг; или
 - (viii) от примерно 75 мг до примерно 150 мг; или
 - (ix) от примерно 75 мг до примерно 100 мг;
- в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг или примерно 150 мг, в расчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг или примерно 150 мг, в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту один раз в день (QD). В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе от примерно 75 мг до примерно 150 мг, в расчете на свободное основание, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг или примерно 150 мг, в расчете на свободное основание, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг или примерно 150 мг, в расчете на свободное основание, один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе:

- (i) от примерно 1 мг до примерно 1000 мг; или
- (ii) от примерно 1 мг до примерно 750 мг; или
- (iii) от примерно 10 мг до примерно 750 мг; или
- (iv) от примерно 20 мг до примерно 500 мг; или
- (v) от примерно 30 мг до примерно 400 мг; или
- (vi) от примерно 40 мг до примерно 300 мг; или
- (vii) от примерно 50 мг до примерно 300 мг; или

- (viii) от примерно 75 мг до примерно 300 мг; или
 - (ix) от примерно 100 мг до примерно 250 мг; или
 - (x) от примерно 125 мг до примерно 200 мг; или
 - (xi) от примерно 150 мг до примерно 200 мг; или
 - (xii) от примерно 75 мг до примерно 200 мг;
- в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 225 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 275 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, в расчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе примерно 150 мг или примерно 200 мг.

В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту два раза в день (BID). Например, общую суточную дозу 150 мг CFG920 можно вводить два раза в день по 75 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе:

- (i) от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на дозу, два раза в день (общая суточная доза от примерно 2 мг до примерно 2000 мг); или
- (ii) от примерно 1 мг до примерно 500 мг на дозу, два раза в день (общая суточная доза от примерно 2 мг до примерно 1000 мг); или
- (iii) от примерно 10 мг до примерно 500 мг на дозу, в расчете на свободное основание, два раза в день (общая суточная доза от примерно 20 мг до примерно 1000 мг); или
- (iv) от примерно 20 мг до примерно 400 мг на дозу, в расчете на свободное основание, два раза в день (общая суточная доза от примерно 40 мг до примерно 800 мг); или
- (v) от примерно 30 мг до примерно 300 мг на дозу, в расчете на свободное основание, два раза в день (общая суточная доза от примерно 60 мг до примерно 600 мг); или
- (vi) от примерно 40 мг до примерно 250 мг на дозу, в расчете на свободное основание, два раза в день (общая суточная доза от примерно 80 мг до примерно 500 мг); или
- (vii) от примерно 50 мг до примерно 200 мг на дозу, в расчете на свободное основание, два раза в день (общая суточная доза от примерно 100 мг до примерно 400 мг);

или

(ix) от примерно 75 мг до примерно 125 мг на дозу, в расчете на свободное основание, два раза в день (общая суточная доза от примерно 150 мг до примерно 250 мг);

или

(x) от примерно 75 мг до примерно 100 мг на дозу, в расчете на свободное основание, два раза в день (общая суточная доза от примерно 150 мг до примерно 200 мг);

в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту два раза в день в дозе примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг или примерно 150 мг на дозу, в расчете на свободное основание. В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту два раза в день в дозе примерно 75 мг или примерно 125 мг на дозу (общая суточная доза примерно 150 мг или примерно 250 мг). В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту два раза в день в дозе примерно 75 мг или примерно 100 мг на дозу (общая суточная доза примерно 150 мг или примерно 200 мг).

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой преднизон. В некоторых вариантах осуществления, преднизон вводят пациенту в общей суточной дозе примерно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления преднизон вводят пациенту два раза в день (BID). В некоторых вариантах осуществления преднизон вводят пациенту два раза в день в дозе примерно 5 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят два раза в день дозу примерно 50 мг на дозу CFG920 (общая суточная доза примерно 100 мг) или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание; и один раз в день дозу примерно 75 мг на дозу афуресертиба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят два раза в день дозу примерно 50 мг на дозу CFG920 (общая суточная доза примерно 100 мг) или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание; и один раз в день дозу примерно 100 мг на дозу афуресертиба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят два раза в день дозу примерно 50 мг на дозу CFG920 (общая суточная доза примерно 100 мг), или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание; и один раз в день дозу примерно 125 мг на дозу афуресертиба, или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят два раза в день дозу

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят два раза в день дозу примерно 50 мг на дозу CFG920 (общая суточная доза примерно 100 мг), или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание; два раза в день дозу примерно 5 мг на дозу преднизона (общая суточная доза примерно 10 мг); и один раз в день дозу примерно 75 мг на дозу афуресертиба, или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

дозу примерно 125 мг на дозу афуресертиба, или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят два раза в день дозу примерно 100 мг на дозу CFG920 (общая суточная доза примерно 200 мг), или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание; два раза в день дозу примерно 5 мг на дозу преднизона (общая суточная доза примерно 10 мг); и один раз в день дозу примерно 150 мг на дозу афуресертиба, или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят два раза в день дозу примерно 125 мг на дозу CFG920 (общая суточная доза примерно 250 мг), или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание; два раза в день дозу примерно 5 мг на дозу преднизона (общая суточная доза примерно 10 мг); и один раз в день дозу примерно 150 мг на дозу афуресертиба, или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления, кортикостероид и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль совместно формулируют в композицию, в результате чего кортикостероид и CFG920 являются частью единой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно с одной из доз CFG920 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления пациенту проводят схему лечения, описанную в настоящем документе, в течение периода времени до нескольких месяцев. В некоторых вариантах осуществления пациенту проводят схему лечения, описанную в настоящем документе, до тех пор, пока рак простаты прогрессирует. В некоторых вариантах осуществления пациенту проводят схему лечения, описанную в настоящем документе, до тех пор, пока побочные эффекты будут больше не переносимыми. В некоторых вариантах осуществления, пациенту проводят схему лечения, описанную в настоящем документе, до смерти пациента. В некоторых вариантах осуществления, пациенту проводят схему лечения, описанную в настоящем документе, до тех пор, пока пациент не отзовет согласие на продолжение лечения. В некоторых вариантах осуществления, пациенту проводят схему лечения, описанную в настоящем документе, до тех пор, пока не будет установлено, что рак предстательной железы находится в стадии ремиссии. «Ремиссия» определяется как уменьшение или исчезновение признаков и

симптомов рака. В некоторых вариантах осуществления, пациенту проводят схему лечения, описанную в настоящем документе, для одного или нескольких циклов лечения продолжительностью примерно 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально. В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально. В некоторых вариантах осуществления преднизон вводят пациенту перорально.

В некоторых вариантах осуществления, доза: афуресертиба или его фармацевтически приемлемой соли; CFG920 или его фармацевтически приемлемой соли; или обоих могут быть снижены, если у пациента выявлен один или несколько симптомов, связанных с одним или несколькими нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения (TEAE). Одно или несколько нежелательных явлений, возникшими в ходе лечения, могут включать одно или несколько из гипонатриемии, гиперкалиемии, гипергликемии, гипомагниемии, астении, утомляемости, вялости, бессонницы, анемии, нарушения памяти, амнезии, инфекции кожи, инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, повышения уровня щелочной фосфатазы в крови, боли в спине, боли в костях, боли в животе, запора, головокружения, тошноты, рвоты, диареи, диспепсии, снижения аппетита, дисфагии, одышки, пищевого расстройства, пирексии, потери массы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желудочно-кишечного повреждения, тромбоцитопении, некроза мягких тканей, снижения количества тромбоцитов, нейтропении, фебрильной нейтропении, одинофагии, зуда, миалгии, стоматита, периферической нейропатии, сыпи, алопеции, сепсиса, отклонений от нормы биохимических показателей функционального состояния печени, кардиотоксичности, повышения уровня АЛТ, артралгии, повышения уровня АСТ, мерцательной аритмии, опоясывающего герпеса, повышения уровня липазы, плоскоклеточного рака, дизурии и инфекции мочевыводящих путей.

В некоторых вариантах осуществления пациенту дополнительно проводят андрогенную депривационную терапию. В некоторых вариантах осуществления андрогенная депривационная терапия представляет собой агонист или антагонист лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (LHRH). В некоторых вариантах осуществления, пациент продолжает получать андрогенную депривационную терапию на протяжении всего курса лечения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент перенес хирургическую орхиэктомию. В некоторых вариантах осуществления пациенту назначают андрогенную депривационную терапию, достаточную для поддержания кастрационных уровней тестостерона в сыворотке, менее примерно 50 нг/дл уровней тестостерона в сыворотке или менее примерно 1,7 нмоль/л уровней тестостерона в сыворотке.

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены способами, хорошо известными в области

фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая чрескожное, эпидермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутривентральное, внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде однократной болюсной дозы или, например, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и лекарственные формы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т.п.

Настоящее описание также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. При получении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой эксципиент в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит в качестве разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Так, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердой или жидкой среды), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, стерильные растворы для инъекций и стерильные фасованные порошки.

При получении состава активное соединение может быть измельчено для получения частиц соответствующего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать путем измельчения для обеспечения по существу равномерного распределения в лекарственной форме, например, около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению могут быть измельчены с использованием известных способов измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения частиц с размером, подходящим для получения таблеток и других типов лекарственных форм. Тонкоизмельченные (нанодисперсные) препараты соединений по настоящему изобретению

могут быть получены способами, известными в данной области техники, например, см. Международную заявку No. WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области.

Композиции могут быть получены в виде стандартной лекарственной формы. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных доз для пациента-человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда речь идет об этих композициях до придания ей лекарственной формы как о гомогенных, активный ингредиент обычно равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Эту твердую предварительную форму затем подразделяют на стандартные лекарственные формы типа, описанного выше.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний выполнен в форме оболочки поверх первого. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту пройти неповрежденным в двенадцатиперстную кишку или высвободиться с задержкой. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества, как ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

В некоторых вариантах осуществления афуресертиб или его фармацевтически приемлемая соль является частью фармацевтически приемлемой композиции,

дополнительно содержащей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль, пригодна для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит один или несколько компонентов из микрокристаллической целлюлозы, маннитола, кроскармеллозы натрия и стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль, представлена в форме следующего состава:

Компонент	Композиция % масс.
афуресертиб HCl соль	18,1
Микрокристаллическая целлюлоза	67,9
Маннитол	10,0
Кроскармеллоза натрия	27,8
Стеарат магния	1,2
Общая стандартная доза	100

В некоторых вариантах осуществления афуресертиб получают в виде таблетки, имеющей следующую композицию:

Компонент	Количество мг/таблетка	
	50 мг афуресертиб (в расчете на свободное основание)	75 мг Афуресертиб (в расчете на свободное основание)
афуресертиб HCl соль	54,3	81,4
Микрокристаллическая целлюлоза	203,6	305,5
Маннитол	30,0	45,0
Кроскармеллоза натрия	8,3	12,5
Стеарат магния	3,8	5,6
Общая стандартная доза	300,0	450,0
Opadry® White пленочное покрытие на водной основе	6,0-12,0	9,0-18,0

В некоторых вариантах осуществления CFG920 или его фармацевтически приемлемая соль является частью фармацевтически приемлемой композиции, дополнительно содержащей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль, пригодна для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль,

дополнительно содержит преднизон. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит одно или несколько из микрокристаллической целлюлозы, маннитола, стеарата магния, натрия крахмала гликолята и коллоидного диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, содержащая CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль, представлена в форме следующего состава:

Компонент	Композиция % масс.
CFG920 - свободное основание	22,7
Микрокристаллическая целлюлоза	17,6
Маннитол	54,5
Натрия крахмала гликолят (тип А)	3,6
Стеарат магния	1
Коллоидный диоксид кремния	0,45
Общая масса содержимого капсулы	100

В некоторых вариантах осуществления CFG920 получают в виде таблетки, имеющей следующую композицию:

Компонент	Количество мг/капсула	
	25 мг CFG920	100 мг CFG920
CFG920 - свободное основание	25,0	100,0
Микрокристаллическая целлюлоза	19,4	51,6
Маннитол	60,0	184,0
натрия крахмала гликолят (тип А)	4,0	14,3
Стеарат магния	1,1	3,4
Коллоидный диоксид кремния	0,5	1,7
Масса содержимого капсулы	110,0	355,0
Пустая оболочка капсулы	48,0	96,0
Общая масса капсулы	158,0	451,0

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и соответствующие фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически

приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным путем или путем назального введения в дыхательные пути для местного или системного действия. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулайзера или небулайзер можно прикрепить к лицевой маске, палатке или дыхательному аппарату прерывистого действия с положительным давлением. Растворы, суспензии или порошкообразные композиции можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Лекарственные формы для местного применения могут содержать один или несколько обычных эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления, мази могут содержать воду и один или несколько гидрофобных эксципиентов, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобное. Формообразующие композиции кремов могут быть основаны на воде в сочетании с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, например, глицеринмоностеарат, ПЭГ-глицеринмоностеарат и цетилстеариловый спирт. Гели могут быть получены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом, в сочетании с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления, лекарственные формы для наружного применения содержат по меньшей мере примерно 0,1, по меньшей мере примерно 0,25, по меньшей мере примерно 0,5, по меньшей мере примерно 1, по меньшей мере примерно 2 или по меньшей мере примерно 5% масс. соединения по настоящему изобретению. Лекарственные формы для наружного применения могут быть соответствующим образом упакованы в тюбики, например, по 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания.

Количество соединения или композиции, вводимого пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобное. В терапевтических целях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением смешивают со стерильным водным эксципиентом. Значение pH препаратов соединения обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что

использование некоторых из вышеперечисленных эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента, и мнения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозу, химические характеристики (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде водного физиологического буферного раствора, содержащего от примерно 0,1 до примерно 10% масс./об. соединения для парентерального введения.

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать одно или несколько дополнительных фармацевтических средств, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант.

В некоторых вариантах осуществления активные соединения могут быть получены с эксципиентом, который защитит соединение от быстрого высвобождения, таким как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Многие способы получения таких лекарственных форм запатентованы или общеизвестны. См., например, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1978).

Используемый в настоящем документе термин «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемый взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно человека.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «терапия» относится к одному или нескольким из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчения заболевания; например, улучшение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. реверсия патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания. В некоторых вариантах осуществления, термин «лечение» или «терапия» относится к ингибированию или облегчению заболевания.

В настоящем документе также представлены способы предотвращения заболевания. Например, предотвращение заболевания, состояния или расстройства у человека, который

может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или у которого не проявляется патология или симптоматика заболевания.

Используемый в настоящем документе термин «примерно» применительно к измеряемому значению, такому как количество, доза, временная продолжительность и тому подобное, означает, как охватывающий вариации $\pm 10\%$. В некоторых вариантах осуществления «примерно» может включать вариации $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,1\%$ от указанного значения и любые вариации между ними, поскольку такие вариации подходят для выполнения раскрытых способов.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть найдены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или могут быть выделены. В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенный» означает, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени выделено из окружения, в котором оно образуется или определяется. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% по массе соединений по настоящему изобретению или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем превращения существующей кислотной или основной части в форму соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть

получены взаимодействием форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси обоих; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Используемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или материал для инкапсулирования. Эксципиенты, как правило, безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни с биологической, ни с другой стороны, и включают эксципиенты, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения человеком. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в настоящем документе. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Следует понимать, что некоторые признаки настоящего раскрытия, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были написаны в множественной зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего раскрытия, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей комбинации.

Используемый здесь термин «QD» означает введение пациенту дозы один раз в день. «BID» означает введение пациенту дозы два раза в день.

«Нежелательное явление» (AE) определяется как любое неблагоприятное медицинское явление у пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, которому вводили лекарственный препарат, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением.

В настоящем документе могут использоваться следующие сокращения:

AE=нежелательное явление; CTCAE=стандартные терминологические критерии нежелательных явлений; DCR=частота контроля заболевания; DOR= длительность ответа; ЭКГ=электрокардиограмма; mCRPC=метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ORR=суммарная эффективность терапии; OS=общая

выживаемость; PCWG3=рабочая группа по раку предстательной железы 3 (Prostate Cancer Working Group 3); PSA=простат-специфический антиген; PTEN=фосфатаза и гомолог тензина; RECIST 1.1=Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1); rPFS=радиологическая беспрогрессивная выживаемость.

Изобретение будет описано более подробно посредством конкретных примеров. Следующие примеры предложены для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу тех же результатов. Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. Наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из предшествующего описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, цитируемая в настоящем раскрытии, включая все патенты, патентные заявки и публикации, полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры

Пример А: Исследование модели мыши Mini-PDX

Общий план исследования

Цель исследования заключалась в оценке терапевтической эффективности *in vivo* CFG920 и афуресертиба на модели MDX191210 Mini-PDX. Образцы опухоли были взяты у мужчины 63 лет, у которого был диагностирован резистентный к абиратерону рак предстательной железы.

Животные

Самцов “голых” мышей Balb/c приобретали в Nanjing Biomedical Research Institute of Nanjing University (Nanjing, China, SCXK(Su)2018-0008), certification: 201806774. Виды: Mus Musculus; Штамм: Balb/c nude “голые”; Возраст: 6-8 недель; Пол: мужской; Масса тела: 20-25 г; Количество животных: 6 мышей. Животные имели свободный доступ к стерилизованному облучением сухому гранулированному корму в течение всего периода исследования. Животные имели свободный доступ к стерильной питьевой воде.

Мышей содержали в помещении, свободном от специфических патогенов, при постоянной температуре и влажности по 2 животных в каждой клетке. Условия содержания: температура: 20~26°C; Влажность: 40~70%; Световой цикл: 12 часов света и 12 часов темноты. Клетки изготовлены из поликарбоната (325 мм x 210 мм x 180 мм). В качестве подстилающего материала использовали кукурузный початок, который меняли два раза в

неделю. Идентификационные этикетки для каждой клетки содержали следующую информацию: количество животных, пол, линия, дата получения, лечение, номер исследования, номер группы и дата начала лечения. Животные были помечены маркировкой на ухе.

Устройство Mini-PDX

Капсульное устройство Mini-PDX представляет собой модифицированную систему микрокапсуляции и культивирования полых волокон (OncoVee MiniPDX®, LIDE Biotech). Капсулы изготовлены из полуволоконной мембраны с размером пор, обеспечивающим прохождение молекул менее 500 кДа. Система волокон доставляет среду к клеткам аналогично доставке крови через капиллярные сети *in vivo*. Дополнительную информацию о работе устройства Mini-PDX можно найти в Zhang, et al., *Cancer Communications*, 38, 60, 2018, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Способы

Ткань опухоли предстательной железы хранили в чашке Петри диаметром 10 см в боксе биологической безопасности. Опухолевая ткань промывали сбалансированным солевым раствором Хенкса (HBSS), и неопухолевую ткань и некротическую опухолевую ткань удаляли. Опухоль разрезали скальпелем на фрагменты размером 1~3 мм³, затем измельченную ткань переносили в конический флакон 50 мл. Во флакон добавляли раствор коллагеназы (10×) до конечной концентрации 1×. Пробирку закрывали крышкой, и крышка была обернута парафильмом для предотвращения потенциального загрязнения бактериями/дрожжами. Пробирку помещали на бок в шейкер при 37°C со скоростью 200 об/мин на 1-2 часа. Пробирку центрифугировали при 500×g при комнатной температуре в течение 5 мин для осаждения клеток. Осадок ресуспендировали в 200 мкл HBSS, и иммунные клетки и стромальные клетки удаляли с использованием микрогранул к фибробластам (Miltenyi, cat: 130-050-601), анти-CD45 микрогранул (Miltenyi, cat: 130-045-801), колонки LS (Miltenyi, cat: 130-042-401) и магнита QuadroMACS (Miltenyi, cat: 130-091-051). Оставшиеся опухолевые клетки собирали, промывали HBSS и помещали в капсульные устройства Mini-PDX (OncoVee MiniPDX®, LIDE Biotech). Капсулы имплантировали подкожно в оба бока “голых” мышей Balb/c через небольшой разрез кожи, по 3 капсулы на мышь для исследования эффективности на Mini-PDX. Периоды лечения для этих исследований составляли 7 дней. По окончании исследования всех мышей подвергали эвтаназии, имплантированные капсулы удаляли и пролиферацию опухолевых клеток оценивали с помощью набора для анализа жизнеспособности клеток CellTiter Glo Luminescent (G7571, Promega, Madison, WI, US) в соответствии с инструкциями производителя. Люминесценцию измеряли в относительных световых единицах (RLU) с помощью спектрофотометра (SpectraMax M3, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, US). Относительную жизнеспособность (%) рассчитывали по формуле:

Относительные значения пролиферации опухоли (%) = $\frac{\text{Среднее RLU в группе лечения на день 7} - \text{Среднее RLU на день 0}}{\text{Среднее RLU в группе, получавшей носитель на день 7} - \text{Среднее RLU на день 0}} \times 100\%$

Введение исследуемого средства и количество животных в каждой исследуемой группе суммированы в следующем плане эксперимента (таблица 1).

Таблица 1. Группы и лечение					
Группа	N	Лечение	Доза (мг/кг)	Путь введения дозы	Схема
1	6	Носитель	0	<i>p.o.</i>	QD x 7
2	6	афуресертиб	75	<i>p.o.</i>	QD x 7
3	6	афуресертиб+ CFG920	75 (афуресертиб) + 300 (CFG920)	<i>p.o.</i> + <i>p.o.</i>	QD x 7 для афуресертиб; BID для CFG920

Примечание: N: количество субъектов, оснащенных устройством Mini-PDX; QD: один раз в день; BID: два раза в день. *p.o.*: пероральное введение

Таблица 2. Исследование противоопухолевой эффективности CFG920 и афуресертиб при лечении модели MDX191210 MiniPDX

Группа	N	Жизнеспособность клеток (единицы CTG)		P-Значение	Относительная пролиферация (%)	Средняя RCBW (%) / День 6
		(среднее ±SEM) /День 0	(среднее ±SEM) /День 0			
Носитель	6	3981±683	42459±4790	--	100,00	4,32
афуресертиб	6		24516±2133	0,00065*	53,37	-8,73
афуресертиб +CFG920	6		14701±1790	0,0003*	27,86	-18,18

Примечание: *P<0,01, по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, по t-критерию Стьюдента

Таблица 3. Исследуемые соединения, композиция и получение

Соединения	Получение	Концентрация (мг/мл)	Хранение
Носитель	0,5% НРМС+0,2% TWEEN 80	--	4°C
CFG920	Растворяли 137,76 мг в 4,5 мл 1% TWEEN 20/0,5% гидроксиэтилцеллюлозы (1:1), и хорошо перемешивали	30	4°C
афуресертиб	Растворяли 34,44 мг в 4,5 мл 1%	7,5	4°C

	масс./об. метилцеллюлозы в воде и хорошо перемешивали		
--	---	--	--

Растворы для дозирования получали еженедельно. Объем дозирования корректировали с учетом массы тела (объем дозирования=0,1 мл/10 г).

Наблюдение

Во время исследования уход и использование животных проводились в соответствии с правилами Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). После инокуляции устройства Mini-PDX животных ежедневно проверяли на заболеваемость и смертность. Во время обычного мониторинга животных проверяли на любые эффекты лечения на нормальное поведение, такое как подвижность, визуальная оценка потребления пищи и воды, увеличение/потеря массы тела, потускнение глаз/волос и любые другие аномальные эффекты.

Конечные критерии оценки

Относительную скорость пролиферации опухоли (%) использовали как показатель противоопухолевой активности. Относительная скорость пролиферации опухоли (%)= $V_{t7}/V_{c7} \times 100\%$ (V_{t7} : жизнеспособность клеток группы лечения на день 7; V_{c7} : жизнеспособность клеток контрольной группы, получавшей носитель, на день 7).

Ежедневно измеряли массу тела мышей и для каждой мыши рассчитывали относительное изменение массы тела по следующей формуле: $RCBW(\%) = (BW_i - BW_0)/BW_0 \times 100$, BW_i представляет собой массу тела после лечения в заданный день, BW_0 представляет собой массу тела в первый день лечения.

Результаты

Цель исследования эффективности заключалась в оценке терапевтической эффективности CFG920 и афуресертиба на модели MDX191210 Mini-PDX. В конце исследования значения CTG в группах лечения контрольным носителем, афуресертибом 75 мг/кг и афуресертибом 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг составляли 42459 ± 4790 , 24516 ± 2133 и 14701 ± 1790 , соответственно (фиг. 1A). Относительные значения пролиферации опухоли (%) в группах афуресертиб 75 мг/кг и афуресертиб 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг составляли 53,37% и 27,86% (фиг. 1B). По сравнению с контролем носителем, лечение афуресертибом 75 мг/кг и афуресертибом 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг приводило к статистически значимому снижению жизнеспособности опухолевых клеток MDX191210 по результатам анализа CTG ($P < 0,01$). Данные свидетельствуют о том, что лечение афуресертибом 75 мг/кг и афуресертибом 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг ингибировало пролиферацию опухолевых клеток MDX191210. Во время этого исследования, лечение в группах, получавших афуресертиб 75 мг/кг и афуресертиб 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг, не привело к значительной потере массы тела (потеря массы тела $< 10\%$) (фиг. 1C). Потеря массы тела одной мыши $> 15\%$ в группе афуресертиб 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг на день 5 и день 6 может быть связана с индивидуальными различиями. Данные свидетельствуют о том, что животные хорошо переносили афуресертиб 75 мг/кг или афуресертиб 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг

(таблица 2).

Таким образом, группы лечения афуресертибом 75 мг/кг и афуресертибом 75 мг/кг+CFG920 300 мг/кг показали значительную противоопухолевую активность в модели MDX191210 MiniPDX, и лечение хорошо переносилось.

Пример В: Исследование с повышением дозы и эффективности CFG920 и преднизона плюс афуресертиб у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы после стандартного лечения

Общий дизайн

Часть фазы I исследования представляет собой исследование с повышением дозы для определения рекомендуемой дозы фазы II (RP2D) комбинированной терапии CFG920 и преднизона+афуресертиб у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC), у которых наблюдали прогрессирование на или не переносили два предыдущих лечения любой антиандрогенной терапии (например, абиратерон, энзалутамид, апалутамид или любые другие антагонисты андрогенных рецепторов (AR), одобренных позднее), или одного из вышеуказанных антиандрогенных средств плюс один курс химиотерапии, выбранный из доцетаксела и кабазитаксел независимо от статуса PTEN. Часть фазы II исследования оценивала предварительную эффективность и безопасность комбинированной терапии CFG920 и преднизона+афуресертиб по сравнению с монотерапией афуресертибом у пациентов с mCRPC с потерей PTEN, у которых наблюдали прогрессирование на или непереносимость двух предшествующих курсов лечения любым анти-андрогеном (как описано выше) или одним из указанной выше антиандрогенной терапии плюс одно из химиотерапевтических средств, выбранных из доцетаксела и кабазитаксела.

Фаза I. В исследовании используется схема 3+3 на каждой стадии повышения дозы. Оценка максимально переносимой дозы (MTD) или RP2D основана на наблюдаемом профиле безопасности, ФК и ФД у пациентов. Решение о повышении дозы принимается на основе наблюдаемых профилей безопасности, ФК и ФД при данном конкретном уровне дозы. Три пациента зачислены на начальную дозу комбинированной терапии. Повышение дозы прекращается, и когорта расширяется до шести пациентов, если у пациента наблюдается дозолимитирующая токсичность (DLT), как описано в таблице рекомендаций по повышению дозы ниже. Начальная доза была выбрана на основании предыдущего исследования монотерапии фазы I/II CFG920, преднизона и афуресертиба при различных онкологических показаниях, таких как рак предстательной железы, рак яичников или рак желудка. Рекомендуемое комбинированное повышение дозы выглядит следующим образом, за исключением цикла 1, день 1 (C1D1), когда все пациенты получают только однократную дозу CFG920 и преднизона в указанных дозах вместе с афуресертибом один раз в день (QD).

Таблица 4А: Рекомендации по повышению дозы

Количество субъектов с DLT	Действие
0 из 3 субъектов	Поднять до следующего уровня дозы

Количество субъектов с DLT	Действие
1 из 3 субъектов	Набрать трех дополнительных подлежащих оценке субъектов при текущем уровне дозы, в общей сложности шесть подлежащих оценке субъектов.
1 из 6 субъектов	Поднять до следующего уровня дозы
2 или более субъекта в дозовой когорте (до 6 субъектов)	MTD превышена.

Таблица 4В: Режим дозирования

Когорта	Режим дозирования
Когорта 3	CFG920 100 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 125 мг QD (CFG920 1×100 мг капсулы и преднизон 1 х 5 мг таблетка BID, и афуресертиб 1 х 50 мг плюс 1 х 75 мг таблетки QD)
Когорта 2****	CFG920 75 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 125 мг QD (CFG920 3х25 мг капсулы и преднизон 1 х 5 мг таблетка BID, и афуресертиб 1 х 50 мг плюс 1 х 75 мг таблетки QD)
Когорта 1 (Начальная доза)	CFG920 75 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD (CFG920 3 х 25 мг капсулы и преднизон 1 х 5 мг таблетка BID, и афуресертиб 2 х 50 мг таблетки QD)
Когорта -1*	CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD (CFG920 2 х 25 мг капсулы и преднизон 1 х 5 мг таблетка BID, и афуресертиб 2 х 50 мг таблетки QD)
Когорта -2A**	CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 125 мг QD (CFG920 2 х 25 мг капсулы и преднизон 1 х 5 мг таблетка BID, и афуресертиб 1х50 мг плюс 1х75 мг таблетка QD)
Когорта -2B***	CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 75 мг QD (CFG920 2 х 25 мг капсулы и преднизон 1х5 мг таблетка BID, и афуресертиб 1х75 мг таблетки QD)

* Если >33,3% пациентов в когорте 1 (CFG920 75 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD) и >33,3% пациентов в расширенной когорте 1 испытывают DLT, комбинированная доза будет снижена до (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD), т.е. когорта -1

** Если <33,3% пациентов в когорте -1 (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD) и <33,3% пациентов в расширенной когорте -1 испытывают DLT, следующим уровнем дозы пациента будет (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг

BID+афуресертиб 125 мг QD), т.е. когорта -2A

*** Если >33,3% пациентов в когорте -1 (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD) и >33,3% пациентов в расширенной когорте -1 испытывают DLT, следующим уровнем дозы пациента будет (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 75 мг QD), т.е. когорта -2B

**** Если >33,3% пациентов в когорте 2 (CFG920 75 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 125 мг QD) и >33,3% пациентов в расширенной когорте 2 испытывают DLT, комбинированная доза будет снижена до (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 125 мг QD), т.е. когорта -2A

Если >33,3% пациентов в когорте -2B и >33,3% в комбинированной расширенной когорте -2B (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 75 мг QD) испытывают DLT, исследование будет временно приостановлено и SRC, состоящий из медицинского консультанта/наблюдателя исследования и исследователей, проведет специальное совещание, чтобы решить, как лучше поступить.

Существует 3 уровня уменьшения комбинированных дозы когорта -1 (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD); когорта -2A (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 125 мг QD) и когорта -2B (CFG920 50 мг BID+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 75 мг QD).

Цикл лечения будет состоять из 28 дней. DLT будут разделены на гематологические DLT и негематологические DLT. DLT определяется как нежелательное явление (AE) или аномальное данное лабораторных анализов, оцененное как не связанное с заболеванием, прогрессированием заболевания, сопутствующим заболеванием или сопутствующими лекарствами и, по меньшей мере, возможно, связанное с лечением CFG920+преднизон+афуресертибом, которое происходит в течение первого цикла (28 дней) периода Фазы I и соответствует любому из перечисленных ниже критериев:

Таблица 4С.

Тип дозолимитирующей токсичности (DLT)	стандартные терминологические критерии AE (CTCAE v5.0)	Подробности
гематологическая	нейтропения степень 3	Абсолютное количество нейтрофилов $<1,0 \times 10^3/\text{л}$; >5 дней
	нейтропения степень 4	Любая продолжительность
	фебрильная нейтропения степень 3 и 4	Абсолютное количество нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, лихорадка $\geq 38,3^\circ\text{C}$

	тромбоцитопения степень 3	С клинически выраженным кровотечением
	тромбоцитопения степень 4	С кровотечением или без
негематологическая	отклонения лабораторных показателей от нормы, соответствующие закону Хая (повышение АЛТ или АСТ > 3X ВПН, повышение общего билирубина > 2X ВПН, отсутствие начальных признаков холестаза [т.е., отсутствие повышения щелочной фосфатазы до > 2 X ВПН] и не может быть найдено никакой другой причины, объясняющей сочетание повышенных показателей АЛТ/АСТ и общего билирубина).	Любая продолжительность
	Любые клинически значимые, связанные с лечением, негематологические лабораторные отклонения ≥ 3 степени	Продолжительность > 7 дней Или для лечения пациента требуется медицинское вмешательство, или отклонение от нормы приводит к госпитализации
	Любые АЕ 3 степени, связанные с исследуемым средством	Продолжительность > 3 дня (кожная сыпь и диарея > 5 дней) несмотря на оптимальную поддерживающую терапию. (Усталость 3 степени НЕ будет классифицироваться как DLT, независимо от продолжительности).

	Любые АЕ 4 степени, связанные с исследуемым средством	Любая продолжительность
	Любая токсичность, связанная с исследуемым средством, которая вызывает приостановку исследуемого средства.	Продолжительность >2 недели

Кроме того, частота ≥ 3 степени анемии, тромбоцитопении, утомляемости, тошноты и рвоты, а также гиперкалиемии/гипокалиемии, гипернатриемии/гипонатриемии и гипертензии/гипотензии считаются АЕ, представляющими особый интерес (AESI), и их частота будет проанализирована отдельно.

Пациенты, прекратившие участие в исследовании по каким-либо причинам, кроме DLT, и получившие <21 дня или пропустившие >25% запланированных доз CFG920 и преднизона или афуресертиб в течение первого цикла лечения (28 дней) периода фазы I, заменяются.

ФК лечения CFG920 и преднизон+афуресертиб оценивали на основе уровней CFG920 и афуресертиба в плазме, полученных в разные моменты времени на C1D1 и C1D15, и измерений перед введением дозы в день 1 последующих циклов. ФД CFG920 и преднизон+афуресертиб оценивали путем периодического измерения уровней определенных гормонов надпочечников, тестостерона и фосфорилированной гликоген-синтаза-киназы 3 бета (pGSK3 β) в крови в определенные моменты времени.

MTD определяется как самая высокая комбинированная доза средства, при которой $\leq 33\%$ пациентов испытывают DLT в первом цикле комбинированной терапии CFG920 и преднизон+афуресертиб. Наивысшая комбинированная доза, при которой лечили 6 пациентов и у $\leq 33\%$ пациентов наблюдали DLT, переходит в когорту фазы II как RP2D после рассмотрения SRC.

Предварительная эффективность комбинированной терапии CFG920 и преднизон+афуресертиб у пациентов с mCRPC оценивали в фазе I, как описано в разделе «Цели и конечные критерии оценки».

Фаза II: После установления RP2D для CFG920 и преднизон+афуресертиба когорту, состоящая из 50 пациентов с mCRPC с потерей PTEN, у которых было прогрессирование на или непереносимость двух предшествующих стандартных методов лечения любыми антиандрогенами (такими как абиратерон, энзалутамид, апалутамид или любые другие антагонисты AR, которые будут одобрены позже), или одним из указанной выше антиандрогенной терапии плюс одно из химиотерапевтических средств из доцетаксела или кабазитаксела, включали в фазу II для оценки предварительной эффективности и безопасности CFG920 и преднизона+афуресертиб при RP2D и монотерапии афуресертиб 150 мг QD. Подходящих пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на две группы

лечения, CFG920 и преднизон BID+афуресертиб QD и монотерапия афуресертибом. Предварительную эффективность CFG920 и преднизон+афуресертиб и монотерапии афуресертиб оценивали путем измерения радиологической беспрогрессивной выживаемости (rPFS), суммарной эффективности терапии (ORR), длительности ответа (DOR), частоты контроля заболевания (DCR), общей выживаемости (OS), простат-специфического антигена (PSA) мониторинга в соответствии с рабочей группой по раку предстательной железы 3 (PCWG3) и рентгенографических оценок опухолей (поражения костей на основе PCWG3 и других поражений на основе Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 [RECIST 1.1]).

В течение всего периода исследования безопасность и переносимость комбинированной терапии и монотерапии тщательно контролируются у пациентов с mCRPC.

Количество пациентов:

Фаза I: Если максимум 4 когорты повышения дозы и 2 когорты понижения требуют включения до 6 6 пациентов/каждая когорта (6 пациентов необходимы для принятия решения в отношении RP2D или MTD), в исследование можно включить максимум 24 пациента в фазе I. Число включенных пациентов может превысить это число, если будут исследованы дополнительные уровни доз. Дополнительные пациенты могут быть зачислены для замены выбывших, кроме пациентов, которые прекращают участие из-за DLT.

Фаза II: В части фазы II 50 пациентов были отобраны и рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы лечения, по 25 пациентов в группе, для оценки предварительной эффективности комбинированной терапии CFG920 и преднизон+афуресертиб и афуресертибом у пациентов с mCRPC; рандомизация стратифицирована по предшествующей химиотерапии (да/нет). Замена не допускается в части фазы II.

Группы лечения и продолжительность:

Исследуемое лечение проводили в циклах наблюдения DLT по 28 дней каждый. CFG920 вводили перорально в виде капсул по 25 мг и/или 100 мг. Афуресертиб вводили перорально в виде таблеток 50 мг и/или 75 мг. Преднизон вводили перорально в виде таблеток 5 мг. CFG920 и преднизон вводили BID, за исключением цикла 1 день 1 фазы I, когда вводили только однократную утреннюю дозу каждого лекарственного средства. Афуресертиб вводили QD (одновременно с утренней дозой CFG920, для лечения CFG920 и преднизон+афуресертиб).

Пациенты продолжали получать агонисты или антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (LHRH) в соответствии с инструкциями по применению. Лабораторные тесты и AESI, связанные с недостаточностью надпочечников и избытком альдостерона, тщательно контролируют, и исследователи применяют необходимое клиническое лечение на основе результатов клинических лабораторных исследований.

Продолжительность исследования:

Анализ основных данных и отчетность выполняли, когда все пациенты завершили по меньшей мере 6 месяцев лечения, наблюдалось прогрессирование, выбыли из исследования (по таким причинам, как отмена ICF, решение исследователя или несоблюдение требований) или умерли по любой причине. Окончание исследования для фазы II определяется как время, когда по меньшей мере 90% пациентов в исследовании фазы II имели прогрессирование, выбыли из исследования (по таким причинам, как отмена ICF, решение исследователя или несоблюдение требований), или умерли по любой причине.

Исследуемая популяция:

Пациентов для исследования отбирали из числа мужчин в возрасте ≥ 18 лет с документально подтвержденными гистологическими или цитологическими признаками аденокарциномы предстательной железы (исключая нейроэндокринную дифференцировку или мелкоклеточную гистологию). Перед включением в исследование у пациентов должны быть рентгенологические доказательства метастатического заболевания, основанные на 'Guidelines of American Urological Association for Prostate Cancer'. (<https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-guideline>) и имели возможность предоставить образцы биопсии опухоли для PTEN иммуногистохимического окрашивания (ИНС). Действительный результат PTEN ИНС должен быть получен в течение 2 месяцев после визита для скрининга и подтвержден тестированием центральной лабораторией (участники с «недействительным» или «неудачным» результатом PTEN ИНС не допускаются к зачислению). Пациенты должны иметь прогрессирующее заболевание на основании критериев PCWG3. Критерии PCWG3 включают 1) Пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование исключительно на основе повышения общего уровня PSA, должны были иметь последовательность повышающихся значений в 3 последовательных случаях с интервалом по меньшей мере 1 неделя (если третье измерение не превышает второго измерения, необходимо провести четвертое измерение с интервалом по меньшей мере неделя и должно быть больше, чем второе измерение) и должны иметь минимальный уровень 2,0 нг/мл для включения; 2) Пациенты, у которых задокументировано прогрессирование заболевания в соответствии с RECIST 1.1, подходят независимо от уровня PSA; 3) Пациенты с прогрессированием только в костях в соответствии с PCWG3 (т.е. сканирование костей показывает появление ≥ 2 новых поражений). У пациентов должен быть предшествующий PSA ответ, за которым следует документально подтвержденное прогрессирование PSA на предшествующем гормональном лечении. У пациентов должен быть кастрационный уровень тестостерона. (< 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л). Пациенты должны пройти андрогенную депривационную терапию (ADT), такую как орхиэктомия, или принимать агонисты или антагонисты LHRH в течение по меньшей мере 3 месяцев до включения в исследование. Пациенты, принимающие агонисты/антагонисты LHRH, должны продолжать принимать эти препараты на протяжении всего исследования. Пациенты должны иметь показатель общего состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 . Пациенты должны иметь адекватную кроветворную функцию

по данным местной лаборатории в течение 28 дней до включения в исследование, о чем свидетельствует: Абсолютное количество нейтрофилов ≥ 1500 /мкл, количество тромбоцитов ≥ 75000 /мкл, гемоглобин ≥ 9 г/дл. Общий сывороточный билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ в течение 28 дней до включения в исследование (у пациентов с известным синдромом Жильбера общий билирубин $\leq 3 \times \text{ULN}$ с прямым билирубином $\leq 1,5 \times \text{ULN}$). Аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с опухолевым поражением печени, у которых должны быть показатели АСТ и АЛТ $\leq 5 \times \text{ULN}$ в течение 28 дней до включения в исследование. Пациенты должны иметь адекватную функцию почек, о чем свидетельствует уровень креатинина в сыворотке $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ для референс-лаборатории или клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин в течение 28 дней до включения в исследование (рассчитано по формуле Кокрофта-Голта или 24-часовому сбору мочи). Уровень калия в сыворотке $\geq 3,5$ ммоль/л и $< \text{ULN}$ в течение 28 дней до включения в исследование. Уровень глюкозы натощак [голодание определяется как отсутствие потребления калорий в течение по меньшей мере 8 часов]: ≤ 126 мг/дл или $\leq 7,0$ ммоль/л для пациентов без предшествующего диагноза сахарного диабета 2 типа; ≤ 167 мг/дл или $\leq 9,3$ ммоль/л для пациентов с ранее существовавшим диагнозом сахарный диабет 2 типа, гликозилированный гемоглобин (HbA1C) $\leq 8,0\%$.

Для фазы I пациенты должны иметь прогрессирующий mCRPC или иметь непереносимость после двух предшествующих курсов лечения (в некоторых случаях, по меньшей мере, 1 предшествующего лечения) любым антиандрогенным средством (таким как абиратерон, энзалутамид, апалутамид или любые другие антагонисты AR, которые будут одобрены позже), или одной из вышеперечисленных антиандрогенных терапий плюс одна из химиотерапий из доцетаксела или кабазитаксела. Пациенты должны пройти по меньшей мере 3 недели лечения любым антиандрогеном и/или пройти по меньшей мере 4 цикла лечения доцетакселом или кабазитакселом до их скринингового визита.

Для фазы II, пациенты должны иметь прогрессирующий mCRPC или иметь непереносимость после получения только 2 предшествующих курсов лечения любым антиандрогенным средством (таким как абиратерон, энзалутамид, апалутамид или любые другие антагонисты AR, которые будут одобрены позже), или одной из вышеперечисленных антиандрогенных терапий плюс одна из химиотерапий из доцетаксела или кабазитаксела. Пациенты должны пройти по меньшей мере 3 недели лечения любым антиандрогеном и/или пройти по меньшей мере 4 цикла лечения доцетакселом или кабазитакселом до их скринингового визита. Допускается только 2 предшествующих лечения, поскольку эта комбинированная терапия нацелена на терапию третьей линии для mCRPC.

Пациенты не допускаются, если они перенесли серьезную операцию в течение 28 дней до начала исследования или если они проходили лечение любым из следующих: ADT второй линии (включая, но не ограничиваясь этим, кетоконазол и аминоглутетимид) в течение 6 недель до включения в исследование; лечение сипулейцел-Т (Provenge®) в течение 3 месяцев перед включением в исследование; антиандрогены, такие как флутамид

(EULEXIN®), бикалутамид (CASODEX®), или нилутамид (NILANDRON®) в течение 6 недель до включения в исследование; ингибиторы 5-альфа-редуктазы, такие как финастерид (PROSCAR®, PROPECIA®), или дутастерид (AVODART®) в течение 3 месяцев перед включением в исследование; дихлорид радия Ra 223 (XOFIGO®) или самария Sm 153 лексидроном (QUADRAMET®) в течение 3 месяцев до включения в исследование; кортикостероиды или другие иммунодепрессанты, за исключением ежедневного приема до 10 мг преднизона (или эквивалента) или низкой дозы стероидов для контроля тошноты, и рвоты, топического стероида или использования ингаляционного стероида; калийсберегающие диуретики; пациенты, которые получали какое-либо исследуемое средство, кроме показанных для лечения рака предстательной железы, в течение 5 периодов полувыведения средства; если период полувыведения средства неизвестен, пациенты должны прекратить исследуемую терапию за 4 недели до включения в исследование (предпочтение следует отдать тому, что короче из двух); пациенты, получившие паллиативную и другую лучевую терапию для целевого поражения в течение 4 недель перед включением в исследование; пациенты с симптоматическими или известными метастазами рака предстательной железы в центральную нервную систему или с высоким риском компрессии спинного мозга; пациенты с недостаточностью гипоталамуса, гипофиза или надпочечников в анамнезе; пациенты с сахарным диабетом, которым при включении в исследование требуется инсулин; наличие в анамнезе другого первичного злокачественного новообразования, которое в настоящее время является клинически значимым или требует активного вмешательства; плохо контролируемая артериальная гипертензия (например, систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 95 мм рт.ст.) или гипотензия (например, систолическое артериальное давление ≤ 80 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление ≤ 50 мм рт.ст.) после 3 измерений с интервалом по меньшей мере 5 минут в течение 28 дней до включения в исследование; пациенты с активным заболеванием сердца или дисфункцией сердца в анамнезе, включая любое из следующего: а. тяжелая или нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром или инсульт в течение 6 месяцев до включения в исследование, б. симптоматический перикардит, в. документально подтвержденный инфаркт миокарда или артериальный тромбоз в течение 6 месяцев до включения в исследование, г. задокументированная застойная сердечная недостаточность в анамнезе (New York Heart Association функциональная классификация III - IV), д. задокументированная кардиомиопатия в анамнезе, е. известная фракция выброса левого желудочка $< 50\%$, определенная с помощью многократного сканирования с синхронизацией или эхокардиограммы в течение 28 дней до включения в исследование, ж. наличие в анамнезе клинически значимых сердечных аритмий, установленных исследователем; пациенты с скорректированным по Фридерiku интервалом QT (QTcF) > 450 мсек на скрининговой электрокардиограмме (ЭКГ) (с использованием формулы QTcF), имеют синдром короткого/длинного интервала QT или удлинение интервала QT/пируэтную желудочковую тахикардию в анамнезе; пациенты с активной инфекцией (вирусной,

бактериальной или грибковой) в анамнезе, требующие системной терапии в течение 10 дней до зачисления, включая, но не ограничиваясь этим, туберкулез; пациенты с активным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), инфекциями гепатита В или гепатита С; пациенты, которые в настоящее время получают лечение средствами, которые, как известно, являются умеренными или сильными ингибиторами или индукторами изофермента CYP1A (включая, но не ограничиваясь: α -нафтофлавон, фурафиллин, омепразол, лансопразол) и изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь: итраконазол, кетоконазол, азамулин, тролеандомицин, верапамил, рифампицин). Пациенты, которые в настоящее время получают лечение средствами, которые, как известно, являются умеренными или сильными ингибиторами или индукторами изофермента CYP1A (включая, но не ограничиваясь: α -нафтофлавон, фурафиллин, омепразол, лансопразол) и изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь: итраконазол, кетоконазол, азамулин, тролеандомицин, верапамил, рифампицин). Пациенты должны прекратить прием умеренных или сильных индукторов по меньшей мере за 2 недели до включения в исследование и должны прекратить прием умеренных или сильных ингибиторов по меньшей мере за 1 неделю до включения в исследование. Следует прекратить прием спиронолактона, сильных ингибиторов экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP), грейпфрутового сока, лекарственных трав, таких как зверобой, кава, эфедр, гинкго билоба, дегидроэпиандростерон, йохимбе, пальметто и женьшень; сексуально активные мужчины, не желающие использовать презерватив в течение всего курса исследования и в течение 16 недель после прекращения лечения. Презерватив необходимо использовать также мужчинам, подвергшимся вазэктомии, а также во время полового акта с партнером-мужчиной, чтобы предотвратить попадание средства через семенную жидкость; пациенты с любым другим медицинским, психическим или социальным заболеванием, включая злоупотребление психоактивными веществами, которое, по мнению исследователя, исключает участие в исследовании; пациенты с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта или неконтролируемой пептической болезнью в анамнезе в предыдущие 3 месяца, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на участие пациента в исследовании; пациенты, которые ранее получали АКТ или ингибиторы пути киназы PI3 или mTOR.

Статистические способы:

Для первой фазы исследования проверка гипотез не проводилась. Соответственно подход к статистическому анализу носит описательный характер. Для фазы II исследования проводили следующий первичный анализ:

Метод Каплана-Мейера используется для оценки медианы rPFS и получения одностороннего 90% доверительного интервала Брукмейера-Кроули (ДИ) для группы комбинированного лечения и группы лечения одним средством афуресертиб, соответственно. Медиана rPFS $\geq 5,5$ месяцев с ассоциированным односторонним пределом 90% ДИ $> 3,5$ месяцев считается клинически значимым улучшением. Статистическая проверка гипотез не проводится для сравнения между группами лечения. В

исследовательских целях модель пропорциональной регрессии рисков Кокса применяется для анализа rPFS 2 групп лечения с лечением и предшествующей химиотерапией (да/нет) в качестве независимых переменных.

Оценки безопасности

Оценки безопасности включают нежелательные явления (включая DLT), лабораторные показатели, основные показатели состояния организма (пульс, артериальное давление, частота дыхания и температура), рост и массу, физикальный осмотр и ЭКГ.

Оценки эффективности

Эффективность лечения определяли для комбинированной терапии (I и II фазы) и монотерапии афуресертибом (только II фаза) на основании следующих критериев: радиологическая беспрогрессивная выживаемость; общая объективная частота ответа (только II фаза); общая выживаемость (только II фаза); длительность ответа; частота контроля заболевания (только II фаза); уровни PSA, собранные в заранее определенные моменты времени; ответ на PSA и время до прогрессирования PSA; и рентгенографическая оценка опухоли в заранее определенные моменты времени.

Противоопухолевая активность классифицируется как полный ответ (CR), частичный ответ (PR), прогрессирующее заболевание (PD) и стабильное заболевание (SD) в соответствии с инструкциями RECIST 1.1 и PCWG3 на основе оценки ответа целевых и нецелевых поражения. Определения ответов на целевые поражения:

- Полный ответ (CR): Исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы (как целевые, так и нецелевые) должны иметь редукцию по короткой оси до <10 мм.

- Частичный ответ (PR): По меньшей мере на 30% уменьшение суммы диаметров целевых поражений, принимая за основу исходные суммарные диаметры.

- Прогрессирование заболевания (P.D.): По меньшей мере 20% увеличение суммы диаметров целевых поражений, принимая за эталон наименьшую сумму в исследовании (сюда входит исходная сумма, если она является наименьшей в исследовании). Помимо относительного увеличения на 20%, сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение по меньшей мере 5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых поражений также считается прогрессированием).

- Стабильное заболевание (S.D.): Ни достаточного уменьшения, чтобы квалифицировать PR, ни достаточного увеличения, чтобы квалифицировать PD, принимая во внимание наименьшие суммарные диаметры во время исследования.

Радиологическая беспрогрессивная выживаемость (rPFS) измеряется как время от начала терапии до прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Приложение 6) и/или PCWG3 или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше. Общая выживаемость (OS) измеряется как время от начала терапии до смерти от любой причины. Частота объективного ответа (ORR) представляет собой долю пациентов, достигших наилучшего общего ответа (BOR) подтвержденного CR или PR. Частота контроля заболевания (DCR) представляет собой долю пациентов, достигших BOR

подтвержденного CR, PR или SD. Продолжительность общего ответа представляет собой время от даты первого определения ответа (CR или PR) до первой даты объективного документирования рецидивирующего или прогрессирующего заболевания.

Эффективность, связанную с PSA, определяли путем получения последовательности значений с интервалом не менее 1 недели. Ответ PSA определяли как снижение на $\geq 50\%$ PSA по сравнению с исходным уровнем и может быть подтвержден двумя последующими оценками PSA с минимальным интервалом в 3 недели. Вторичный ответ PSA определяли как снижение на $\geq 30\%$ PSA от исходного уровня до ≥ 12 недель после исследуемого лечения и может быть подтвержден повторным обследованием через 4 недели.

Выбор и интервалы введения доз

Однократную дозу CFG920 и преднизона вводили в день 1 цикла 1. Начиная со дня 2 цикла 1 (после сбора образца для анализа ФК через 24 часа) и на протяжении каждого цикла лечения исследования CFG920 вводят перорально, два раза в день, с примерно 12 часами между каждой дозой. Преднизон вводили одновременно с CFG920, перорально, два раза в день. Афуресертиб вводили один раз в день, одновременно с утренней дозой CFG920.

Капсулы проглатывали целиком, запивая 200 мл воды, не разжевывая или не открывая. Дозы CFG920 принимают натощак, по меньшей мере, за 1 час до или через 2 часа после еды. Если у пациента рвота, повторная доза не допускается до следующей запланированной дозы.

В цикл 1, день 13 фазы I, персонал исследовательского центра связывается с пациентами, чтобы напомнить им: что схема приема доз BID должна поддерживаться как можно ближе к 12-часовой схеме приема доз; в дни 14 и 15 цикла 1 они должны поддерживать соответствующий период голодания во время введения дозы CFG920; и что они должны явиться в исследовательский центр в соответствующее время утром цикла 1 день 15, чтобы можно было взять образец перед введением дозы и ввести утренние дозы в запланированное время в этот день. Записывают даты и время введения дозы для следующих дней: цикл 1 день 1, цикл 1 день 2 (утренние дозы), цикл 1 день 14 (утренняя и вечерняя дозы), цикл 1 день 15 (утренняя и вечерняя дозы), и цикл 1 день 16 (утренние дозы). В другие дни дозирования BID, если вторая доза не принимается через 12 часов (± 2 часа) после первой дозы, вторая доза пропускается. Любые нарушенные или пропущенные дозы между днем 1 цикла 1 и днем 15 цикла 1 регистрируют. Дата и время последнего приема пищи пациентом перед введением дозы, а также дата и время следующего приема пищи пациентом после введения дозы также записывают для утренних доз цикла 1 день 1 и цикла 1 день 15.

Особые указания и меры предосторожности

Основываясь на результатах исследований на животных, предварительных данных о клинической безопасности и клинических данных, представленных для абиратерона, потенциальная токсичность для пациентов, которым вводили CFG920 и афуресертиб, резюмирована ниже соответственно. Во время клинической оценки CFG920 и афуресертиба пациенты будут находиться под наблюдением в отношении АЕ и изменений результатов

лабораторных исследований для обеспечения их безопасности.

Потенциальная токсичность у пациентов с CFG920 включает: гематологическую токсичность; гипергликемию; реакции со стороны печени; снижение кортизола и связанных с ним эффектов; изменения репродуктивных органов; и клинико-лабораторные изменения. Потенциальная токсичность у пациентов с афуресертибом включает: желудочно-кишечную токсичность; эндокринную/метаболическую токсичность; гепатотоксичность; дерматологическую токсичность; и токсичность со стороны щитовидной железы.

Сопутствующая терапия

Пациенты должны были пройти орхиэктомию или принимать агонисты/антагонисты LHRH по меньшей мере за 3 месяца до включения в исследование. Пациенты, принимающие агонисты/антагонисты LHRH, должны продолжать принимать эти препараты на протяжении всего исследования.

Как правило, использование любых сопутствующих лекарств/лечений, включая лекарства, отпускаемые без рецепта, которые считаются необходимыми для ухода за пациентом, разрешено во время исследования и должным образом отражено в электронной форме истории болезни (eCRF).

Пациенты, получавшие антиандрогены, такие как флутамид (EULEXIN®), бикалутамид (CASODEX®) или нилутамид (NILANDRON®) в течение >3 месяцев, должны прекратить лечение в течение 6 недель до включения в исследование и продемонстрировать продолжающееся повышение PSA после отмены. Пациенты, принимающие антиандрогены в течение ≤3 месяцев, должны отказаться от лекарств в течение 2 недель.

Пациенты, получавшие дихлорид радия га 223 (XOFIGO®), должны прекратить терапию в течение 7 недель до включения в исследование или самария Sm 153 лексидрон (QUADRAMET®) должны прекратить лечение в течение по меньшей мере 2 недель до включения в исследование.

Пациенты, которые в настоящее время получают лечение лекарственными средствами, которые, как известно, являются умеренными или сильными ингибиторами/индукторами изофермента CYP1A (включая, но не ограничиваясь: α-нафтофлавоном, фурафиллином, омепразолом, лансопразолом) и изофермента CYP3A (включая, но не ограничиваясь: итраконазолом, кетоконазолом, азамулином, тролеандомицином, верапамилем, рифампицином). Эти лекарства должны быть отменены, сильные индукторы по меньшей мере за 2 недели и должны быть отменены сильные ингибиторы по меньшей мере за 1 неделю до начала лечения.

Одновременное применение бисфосфонатов и других поддерживающих костную ткань средств разрешено, если доза и функция почек были стабильными в течение по меньшей мере 12 недель до включения в исследование и при отсутствии побочных эффектов ≥ степени 2 в течение по меньшей мере 4 недель до начала лечения исследуемым средством.

Сопутствующая терапия фибратами и ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы связана с повышенным риском редкой, но серьезной токсичности со стороны скелетных мышц,

проявляющейся рабдомиолизом, выраженным повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобинурией, острой почечной недостаточностью и иногда летальным исходом. Риск и польза от использования этой терапии должны быть определены для отдельных пациентов на основе их риска сердечно-сосудистых и/или панкреатических осложнений гиперлипидемии.

Употребление грейпфрутов, сеvilских апельсинов и продуктов их переработки (соки и тому подобное) не разрешается за 1 неделю до зачисления и во время лечения.

Модификации дозы

В таблицах ниже приведены рекомендации по модификациям дозы для CFG920 и афуресертиба.

Таблица 5А. Рекомендации по модификации дозы при тромбоцитопении в фазе I Цикла 1

Токсичность	Степень или значение	Предложения по модификации дозы	
		CFG920	Афуресертиб
Тромбоциты	Степень 1 <LLN - 75000/мм ³	- Изменить суточную дозу BID на BID D1-5, Q7D (принимать CFG920 75 мг с понедельника по пятницу и прекратить прием дозы в субботу и воскресенье - прием 4 дня в неделю) - Возобновить суточную дозу BID снова, как только количество тромбоцитов вернется к исходному уровню или > 75000/мм ³	Нет
	Степень 2 <75000-50000/мм ³	Приостановить лечение до тех пор, пока токсичность не вернется до исходного уровня или > 75000/мм ³	Нет
	Степень 3 <50000-25000/мм ³	Приостановить лечение до тех пор, пока токсичность не вернется до исходного уровня или > 75000/мм ³	Приостановить лечение до тех пор, пока токсичность не вернется до степени 1 или менее.
	Степень 4 <25000/мм ³	Вывести пациента из исследования.	Вывести пациента из исследования.

Таблица 5В. Рекомендации по модификации дозы Фаза I (цикл 2 и далее) и фаза II исследования

Токсичность	Степень или значение	Предложения по модификации дозы	
		CFG920	Афуресертиб
Тромбоциты	Степень 1 <LLN - 75000/мм ³	- Изменить суточную дозу BID на BID D1-5, Q7D (принимать CFG920 75 мг с понедельника по пятницу и прекратить прием дозы в субботу и воскресенье - прием 4 дня в неделю) - Возобновить суточную дозу BID снова, как только количество тромбоцитов вернется к исходному уровню или > 75000/мм ³	Нет
Токсичность	Степень или значение	Предложения по модификации дозы	
		CFG920	Афуресертиб
	Степень 2 <75000-50000/мм ³	Приостановить лечение до тех пор, пока токсичность не вернется до исходного уровня или > 75000/мм ³	Нет
	Степень 3 <50000-25000/мм ³	- Приостановить лечение до тех пор, пока токсичность не вернется до исходного уровня или > 75000/мм ³ - Уменьшить дозу на 25 мг	- Приостановить лечение до тех пор, пока токсичность не вернется до степени 1 или менее. - Уменьшить дозу на 25 мг
	Степень 4 <25000/мм ³	Вывести пациента из исследования.	Вывести пациента из исследования.
ANC	≥ 500/мм ³ - <1500/мм ³	Нет	Нет
	< 500/мм ³	- Приостановить лечение до тех пор, пока ANC не станет ≥ 1500/мм ³ . Рекомендовать повторную ANC через 1 неделю, если лечение приостановлено. Рассмотреть возможность снижения дозы на 25 мг.	- Приостановить лечение до тех пор, пока ANC не станет ≥ 1500/мм ³ . Рекомендовать повторную ANC

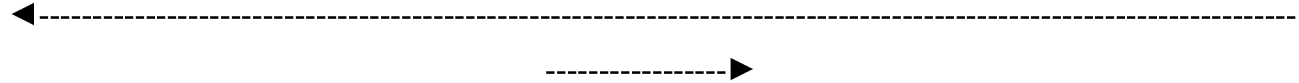
			через 1 неделю, если лечение приостановлено. Рассмотреть возможность снижения дозы на 25 мг.
фебрильная нейтропения (38,5°C в течение 48 часов или дольше)		Если вернется <5 дней, рассмотрите уменьшающую дозу на 25 мг.	Если вернется <5 дней, рассмотрите уменьшающую дозу на 25 мг.
Периферическая сенсорная невропатия	Степень 1	Нет	Нет
	Степень 2	Нет	Нет
	Степень 3	Нет	Нет
	Степень 4	Вывести пациента из исследования.	Вывести пациента из исследования.
гипергликемия	Степень 1-2	Нет	Нет
	Степень 3	Приостановка лечения. Если вернется до степени 1 <14 дней уменьшить дозу на 25 мг.	Приостановка лечения. Если вернется до степени 1 <14 дней уменьшить дозу на 25 мг.
Токсичность	Степень или значение	Предложения по модификации дозы	
		CFG920	Афуресертиб
	Степень 4 или кетоацидоз	Вывести пациента из исследования.	Вывести пациента из исследования.
Анафилаксия (острые реакции гиперчувствительности)	Тяжелые реакции, определяемые как гипотензия, требующая лечения, одышка, требующая	Нет, если только CFG920 не является единственным исследуемым средством, которое	Нет, если только афуресертиб не является единственным исследуемым средством, которое принимает

	применения бронходилататоров, ангионевротический отек или генерализованная крапивница.	принимает пациент. В этом случае немедленно прекратить лечение и нет повторного назначения.	пациент. В этом случае немедленно прекратить лечение и нет повторного назначения.
нарушение проводимости	Степень 1 и 2	Нет	Нет
	Степень ≥ 3	Нет	Нет
Другая негематологичес кая токсичность ≥ 3 степени, за исключением сыпи (см. Раздел 6.4.1.2)	Степень ≥ 3	Приостановка лечения. Если вернется до до исходного уровня за <14 исходного уровня за <14 дней, следует рассмотреть возможность снижения дозы на 25 мг. Рассмотрите возможность увеличения дозы до полной дозы в следующем цикле, если нет рецидивов или новых проявлений токсичности.	Приостановка лечения. Если вернется до до исходного уровня за <14 исходного уровня за <14 дней, следует рассмотреть возможность снижения дозы на 25 мг. Рассмотрите возможность увеличения дозы до полной дозы в следующем цикле, если нет рецидивов или новых проявлений токсичности.

Таблица 6А График запланированных оценок исследования части фазы I

Процедура	Скрининг	Цикл 1						Последующие циклы			конец лечения ^m	последующее наблюдение для оценки безопасности
	Дни (-28 - -1)	День 1	День 2	День 4	День 8 (±1 день)	День 15 (±3 дня)	День 22 (±3 дня)	День 1 (±1 день)	День 15 ^l (±3 дня)	День 28 (±7 дней)	в течение 15 дней (±3 дня) после приема последней дозы исследуемого средства	В течение 30 дней (±3 дня) после приема последней дозы исследуемого средства
информированное согласие ^a	X											
медицинский анамнез ^b	X											
Критерии включения/исключения	X											
физикальный осмотр	X	X ⁿ						X ⁿ			X	
основные показатели состояния организма ^c	X	X ^r		X	X	X	X	X	X		X	
Показатель общего состояния по шкале ECOG	X	X						X			X	

[illegible]

Соберите использованные и неиспользованные контейнеры с лекарствами и проведите проверку подотчетности				X	X	X	X	X	X		X	
Противоопухолевая терапия после прекращения исследуемого лечения											X	X
Окрашивание ИНС PTEN	X											
Отчет о нежелательных явлениях	X	X										

Сокращения: АЛТ=аланинаминотрансфераза, АСТ=аспартатаминотрансфераза, BID=два раза в день, CRPC=кастрационно-резистентный рак предстательной железы, CXDX=Цикл X День X, КТ=компьютерная томография, ЭКГ=электрокардиограмма, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, ЕОТ=конец лечения, ВИЧ=вирус иммунодефицита человека, МРТ=магнитно-резонансная томография, pGSK3 β =фосфорилированная гликоген-синтаза-киназы 3 бета, PSA=простат-специфический антиген, PTEN=фосфатаза и гомолог тензина, QD= один раз в день.

Примечание: один цикл=28 дней.

- a. Никакие процедуры, связанные с исследованием, не должны выполняться до получения информированного согласия.
- b. Медицинский анамнез должен иметь отношение к текущему исследованию и включать индекс Глиссона при первоначальном диагнозе, диагноз и степень рака, историю рака предстательной железы, сопутствующие заболевания и предшествующие лекарственные

средства/лечения, такие как предшествующие лечения CRPC, предшествующая лучевая терапия или перенесенные операции.

с. Основные показатели состояния организма (пульс, артериальное давление, частота дыхания, температура) будут собираться во время исследования. Пульс и артериальное давление будут измеряться в положении пациента сидя, а затем после стояния в течение 1 минуты. После по меньшей мере 2 минут отдыха следует измерить 2 записи артериального давления у пациента в положении сидя. Затем пациент должен постоять 1 минуту, а затем провести 2 измерения артериального давления, чтобы проконтролировать развитие гипер- или гипотензии.

d. Все ЭКГ будут выполняться два раза с интервалом в 5 минут. Если запись не соответствует норме, то требуется третья.

e. Общий анализ крови будет состоять из определения количества лейкоцитов, гемоглобина, количества лейкоцитов (лейкоцитарная формула) и количества тромбоцитов. Общий анализ крови будет оцениваться еженедельно во время оценки дозолимитирующей токсичности и раз в две недели для циклов 2, 3, 4, затем один раз в месяц для остальных последующих циклов и посещения ЕОТ.

f. Биохимический анализ крови будет состоять из определений уровней в сыворотке натрия, калия, хлорида, бикарбоната, азота мочевины в крови, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, прямого билирубина, кальция, магния, фосфора, альбумина, общего белка, мочевой кислоты. Биохимический анализ крови будет оцениваться еженедельно во время оценки дозолимитирующей токсичности и раз в две недели для циклов 2, 3, 4, затем один раз в месяц для остальных последующих циклов и посещения ЕОТ.

g. Общий анализ мочи будет состоять из определений pH и удельного веса мочи; и определений уровня глюкозы, кетонов, белка, билирубина и крови с помощью тест-полоски. Если какое-либо из определений тест-полоски равно 2+ или выше, необходимо также провести микроскопическое исследование мочи.

h. Образцы крови для измерения концентраций CFG920 и афурерсериба ФК в плазме будут собираться в C1D1 и C1D15 (до введения дозы и через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после утренней дозы) и в день 1 последующих циклов (до утренней дозы).

Примечание: 12-часовые образцы на C1D15 должны быть собраны до следующей дозы CFG920 в этот день, и 24-часовые образцы на C1D1 и C1D15 должны быть собраны до утренних доз CFG920 и афуресериба на C1D2 и C1D16, соответственно. **Пациентам следует сообщить, что им не следует принимать утренние дозы на C1D2 и C1D16 до тех пор, пока они не посетят исследовательский центр и не будут собраны образцы ФК.**

Образец перед введением дозы в день 1 должен быть собран в течение 1 часа до введения дозы, и образец перед введением дозы в день 15 должен быть собран в течение 10 минут до утреннего приема. Для других временных точек образцы могут быть получены ± 2

минуты от запланированного времени отбора образцов, которые должны быть собраны через ≤ 1 час после введения дозы, ± 5 минут от запланированного времени отбора образцов, которые должны быть собраны через >1 и ≤ 8 часов после введения дозы, и ± 30 минут от запланированного времени отбора образцов для образцов, которые должны быть собраны через >8 и ≤ 24 часов после введения дозы.

i. Фармакодинамический анализ будет состоять из определения общего тестостерона, кортизола, альдостерона, адренокортикотропного гормона и активности ренина плазмы. Образцы крови будут получены в течение 1 часа до утренней дозы CFG920 и афуресертиба (перед введением дозы) в дни 1, 8 и 15 цикла 1 и в день 1 циклов 3, 8 и 24. Образец перед введением дозы в День 1 должен быть собран в течение 1 часа до введения дозы, и образец перед введением дозы в другие дни должен быть собран в течение 10 минут до утреннего введения дозы.

j. Оценка опухоли должна включать все соответствующие процедуры визуализации для выявления областей метастатического заболевания, один и тот же метод (например, КТ, МРТ или сканирование костей) с одинаковыми характеристиками оценки опухоли следует использовать на протяжении всего исследования.

k. С пациентами свяжутся на C1D13, чтобы напомнить им о необходимости соблюдать приблизительный 12-часовой интервал дозирования для CFG920 и 24-часовой интервал дозирования для афуресертиба на C1D14 и C1D15, для поддержания соответствующего периода голодания во время введения доз CFG920 и записи даты и времени для самостоятельного введения доз на C1D14. Пациенту также будет напомнено явиться в исследовательское отделение в нужное время на C1D15, чтобы можно было собрать образцы перед введением дозы и вовремя ввести утренние дозы CFG920 и афуресертиба (т.е. примерно через 12 часов после вечерней дозы CFG920 на C1D14).

l. Посещение на день 15 и оценка в последующем цикле относятся только к циклам 2, 3, 4, 6.

m. Посещение ЕОТ произойдет через 15 (± 3) дней после последней дозы.

n. Целенаправленный физикальный осмотр (осмотры) с акцентом на области, пораженные раком предстательной железы или нежелательными явлениями (пальцевое ректальное исследование следует проводить только при скрининге).

o. Только образец с минимальной концентрацией средства (т.е. до утренней дозы).

p. Оценки опухолей для определения степени заболевания будут получены в конце (день 28 ± 7 дней) циклов 2, 4, 6; и каждые 3 цикла лечения после цикла 6, также полученные в конце лечения, за исключением случаев, когда пациент завершил оценку опухоли в течение 28 дней после ЕОТ. Пациенты, которые заканчивают исследуемое лечение не из-за прогрессирующего заболевания или смерти по какой-либо причине, должны соблюдать график оценки опухоли после ЕОТ, если пациенты согласны.

q. Рост будет собран только при скрининге в этом исследовании.

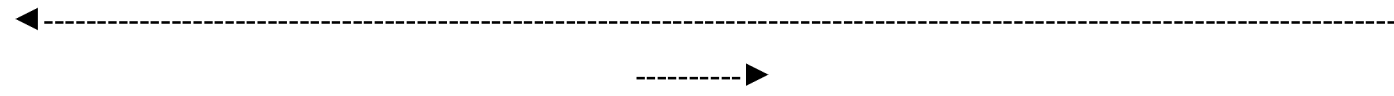
г. Процедуры, проводимые во время скрининга, которые выполняются в течение 5 дней после дня 1, также можно использовать в качестве оценки перед введением дозы в день 1, и их не нужно повторять.

Таблица 6В График запланированных оценок исследования части фазы II

Процедура	Скрининг	Цикл 1				Последующие циклы			ЕОТ ⁱ (±3 дня)	последующее наблюдение для оценки безопасности	Общее наблюдение за выживанием
	(Дни -28 до -1)	День 1	День 8 (±1 день)	День 15 (±3 дня)	День 22 (±3 дня)	День 1 (±1 день)	День 15 ⁱ (±3 дня)	День 28 (±7 дней)	в течение 15 дней (±3 дня) после приема последней дозы исследуемого средства	В течение 30 дней (±3 дня) после приема последней дозы исследуемого средства	Каждые 12 недель (±7 дней) после ЕОТ
информированное согласие ^a	X										
медицинский анамнез ^b	X										
Критерии включения/ исключения	X										
физикальный осмотр	X	X ^k				X ^k			X		
основные	X	X ⁿ	X	X	X	X	X		X		

[illegible]

[illegible]

лечения											
Контакт выживания											X
Отчет о нежелательных явлениях											

Сокращения: АЛТ=аланинаминотрансфераза, АСТ=аспартатаминотрансфераза, BID=два раза в день, CRPC=кастрационно-резистентный рак предстательной железы, CXDX=Цикл X День X, КТ=компьютерная томография, ЭКГ=электрокардиограмма, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, EOT=конец лечения, ВИЧ=вирус иммунодефицита человека, МРТ=магнитно-резонансная томография, PSA=простат-специфический антиген, PTEN=фосфатаза и гомолог тензина, QD= один раз в день.

Примечание: один цикл=28 дней.

a. Никакие процедуры, связанные с исследованием, не должны выполняться до получения информированного согласия.

b. Медицинский анамнез должен иметь отношение к текущему исследованию и включать индекс Глиссона при первоначальном диагнозе, диагноз и степень рака, историю рака предстательной железы, сопутствующие заболевания и предшествующие лекарственные средства/лечения, такие как предшествующие лечения CRPC, предшествующая лучевая терапия или перенесенные операции.

c. Основные показатели состояния организма (пульс, артериальное давление, частота дыхания, температура) будут собираться во время исследования. Пульс и артериальное давление будут измеряться в положении пациента сидя, а затем после стояния в течение 1 минуты. После по меньшей мере 2 минут отдыха следует измерить 2 записи артериального давления у пациента в положении сидя. Затем пациент должен постоять 1 минуту, а затем провести 2 измерения артериального давления, чтобы проконтролировать развитие гипер- или гипотензии.

d. Все ЭКГ будут выполняться два раза с интервалом в 5 минут. Если запись не соответствует норме, то требуется третья.

e. Общий анализ крови будет состоять из определения количества лейкоцитов, гемоглобина, количества лейкоцитов лейкоцитарная формула и количества тромбоцитов. общий анализ крови будет оцениваться еженедельно во время оценки дозолимитирующей токсичности и раз в две недели для циклов 2, 3, 4, затем один раз в месяц для остальных последующих циклов.

f. Биохимический анализ крови будет состоять из определений уровней в сыворотке натрия, калия, хлорида, бикарбоната, азота мочевины в крови, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, прямого билирубина, кальция, магния,

фосфора, альбумина, общего белка, мочевой кислоты. Биохимический анализ крови будет оцениваться еженедельно во время оценки дозолимитирующей токсичности и раз в две недели для циклов 2, 3, 4, затем один раз в месяц для остальных последующих циклов.

g. Общий анализ мочи будет состоять из определений pH и удельного веса мочи; и определений уровня глюкозы, кетонов, белка, билирубина и крови с помощью тест-полоски. Если какое-либо из определений тест-полоски равно 2+ или выше, необходимо также провести микроскопическое исследование мочи.

h. Оценка опухоли должна включать все соответствующие процедуры визуализации для выявления областей метастатического заболевания, один и тот же метод (например, КТ, МРТ или сканирование костей) с одинаковыми характеристиками оценки опухоли следует использовать на протяжении всего исследования.

i. Посещение на день 15 и оценка в последующем цикле относятся только к циклам 2, 3, 4.

j. Посещение ЕОТ произойдет через 15 (± 3) дней после последней дозы.

k. Целенаправленный физикальный осмотр (осмотры) с акцентом на области, пораженные раком предстательной железы или нежелательными явлениями (пальцевое ректальное исследование следует проводить только при скрининге).

l. Оценки опухолей для определения степени заболевания будут получены в конце (день 28 ± 7 дней) циклов 2, 4, 6; и каждые 3 цикла лечения после цикла 6, также полученные в конце лечения, за исключением случаев, когда пациент завершил оценку опухоли в течение 28 дней после ЕОТ. Пациенты, которые заканчивают исследуемое лечение не из-за прогрессирующего заболевания или смерти по какой-либо причине, должны соблюдать график оценки опухоли после ЕОТ, если пациенты согласны.

m. Рост будет собран только при скрининге в этом исследовании.

n. Процедуры, проводимые во время скрининга, которые выполняются в течение 5 дней после дня 1, также можно использовать в качестве оценки перед введением дозы в день 1, и их не нужно повторять.

Пример С: Сводные данные по эффективности и безопасности комбинированной терапии CFG920+афуресертиба у пациента-человека

Одной из целей исследования в примере В было оценить пациента, который получил комбинированную терапевтическую дозу CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD в когорте 1. Этот пациент продемонстрировал противораковую эффективность по оценке простат-специфического антигена (PSA) после получения комбинированной терапии CFG920+преднизон+афуресертиб. Клинические проявления этого пациента были кратко изложены ниже в поддержку заявки на патент.

Медицинский анамнез: В этом исследовании участвовал 79-летний мужчина европеоидной расы с мерцательной аритмией, гипертонией, кислотным рефлюксом, бессонницей и глаукомой в анамнезе; и лечился дигоксином, лизиноприлом/метопрололом, алюминия гидроксидом/симетиконом, темазепамом, тимололом/травопростом, соответственно, для каждого из вышеуказанных нарушений. В возрасте 66 лет у мужчины диагностировали рак простаты. Ему сделали радикальную простатэктомию вскоре после того, как у него был диагностирован рак простаты, хотя он получил андроген-депривационную терапию (ADT), его рак простаты прогрессировал до метастазирующего кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC), включая метастазы в кости, 8 лет спустя. После этого этот пациент получил несколько линий противоракового лечения, таких как абиратерон, кабазитаксел, энзалутамид, радий-223 (Xofigo), доцетаксел (Taxotere) и деносумаб (Xgeva), но его опухоль все еще прогрессировала до включения в исследование, описанное в примере В.

Исследуемое лечение: После того, как он ответил все критерии включения и исключения, этот пациент был включен в фазу I стадии этого исследования в качестве пациента в когорте 1 для получения начальной дозы комбинированной терапии CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD. К сожалению, этот пациент получил более высокую дозу афуресертиба из CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 150 мг QD с 57 по 85 день (цикл 3), всего 28 дней, из-за операционной ошибки. Ошибка была исправлена, и дозу возвратили к CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD в день 1 цикла 4 (после дня 85), как указано ниже:

- Цикл 1 (День 1-28): CFG920 75 мг BID+Афуресертиб 100 мг QD
- Цикл 2 (День 29-56): CFG920 75 мг BID+Афуресертиб 100 мг QD
- Цикл 3 (День 57-85): CFG920 75 мг BID+Афуресертиб 150 мг QD
- Цикл 4 (День 86-114): CFG920 75 мг BID+Афуресертиб 100 мг QD
- Цикл 5 (День 115-118): CFG920 75 мг BID+Афуресертиб 100 мг QD (последней датой сбора данных является 23 июля 2020 г., день 118)

Противораковая эффективность комбинированной терапии: PSA является основным суррогатным маркером для измерения прогрессирования рака предстательной железы (Scott Williams. Surrogate endpoints in early prostate cancer research. Transl Androl Urol. 2018 Jun; 7(3): 472-482). Во время исследования ответ PSA определяли как снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня в соответствии с критериями Рабочей группы по раку предстательной

железы 3 (PCWG3) (Howard I. Scher, Michael J. Morris, Walter Michael Stadler, Celestia S. Higano, Susan Halabi, Matthew Raymond Smith et al., The Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) consensus for trials in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Journal of Clinical Oncology*, 2015, Volume 33, Issue 15_suppl).

Уровень PSA у пациента был снижен более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем PSA с день 1 цикла 2 (т.е. день 29) день 1 цикла 5 (т.е. день 115) с последней датой сбора данных 23 июля 2020 г., как показано на фиг. 2А. Противораковая эффективность комбинированной терапии, показанная на фиг. 2А, была достигнута в основном за счет дозы CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD, поскольку лечение более высокой комбинированной дозой CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 150 мг QD начинали только в день 1 цикла 3 (т.е. в день 57), то есть через 4 недели после начального снижения PSA в день 1 цикла 2 (т.е. в день 29).

Во время цикл 3, день 1 до цикл 3, день 28, несмотря на лечение более высокой комбинированной дозой CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 150 мг QD, уровни PSA у пациента больше не снижались, а скорее немного повышались по сравнению с уровнями PSA в цикле 1 и цикле 2.

Другой критической оценкой прогрессирования опухоли является исследование изображения опухоли на основе PCWG3, в котором используется сканирование костей, ответ PSA и Критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1 при раке предстательной железы (Lawrence H. Schwartz, Lesley Seymour, Saskia Litière, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer*. 2016 Jul; 62: 138-145). В этом исследовании оценка изображения опухоли на основе RECIST 1.1 является основной конечной точкой этого исследования. Оценки изображения опухоли этого пациента были зарегистрированы как стабильное заболевание во время исследуемого лечения на основе критериев RECIST 1.1. У пациента наблюдали устойчивые ответы PSA (<50% от базового уровня), и стабильное состояние рака предстательной железы оценивали по критериям PCWG3 в течение более 112 дней при лечении комбинированной терапией CFG920+преднизон+афуресертиб.

Фармакодинамический маркер: Андрогенные гормоны широко используются для регуляции пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, метастазирования и дифференцировки рака предстательной железы (Takashi Imamoto, Hiroyoshi Suzuki, Masashi Yano, Koji Kawamura, Naoto Kamiya, Kazuhiro Araki, Akira Komiya, Naoki Nihei, Yukio Naya and Tomohiko Ichikawa. The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. *International Journal of Urology* (2008) 15, 472-480). Тестостерон, один из основных андрогенных гормонов, является широко используемым фармакодинамическим маркером антиандрогенной терапии рака предстательной железы во многих исследованиях. Изменения уровня тестостерона при исследуемом лечении показаны на фиг. 2В. Результаты показали, что комбинированная терапия CFG920+преднизон+афуресертиб может эффективно ингибировать выработку тестостерона у этого пациента. Этот фармакодинамический маркер предоставил дополнительные доказательства

эффективности комбинированной противораковой терапии CFG920 75 мг+преднизон 5 мг BID+афуресертиб 100 мг QD, хотя это только начальные дозы в этом исследовании, результаты показывают, что эта комбинация и доза могут эффективно снизить уровни как PSA, так и андрогена у этого пациента.

CFG920 ингибирует как CYP11B, так и CYP17A1: CFG920 является двойным ингибитором ферментов CYP11B и CYP17A1, который не только ингибирует выработку андрогенов с противораковой активностью, но также ингибирует синтез альдостерона для предотвращения гиперальдостеронизма. Гиперальдостеронизм представляет собой заболевание с несколькими серьезными клиническими симптомами, включая гипертензию, гипокалиемию, утомляемость, головную боль, мышечную слабость и онемение. Результаты, представленные на фиг. 2B, показали, что от исходного уровня (до исследуемого лечения) до дня 1 цикла 3 уровень альдостерона в различные моменты времени ниже исходного уровня, за исключением дня 1 цикла 2, когда уровень альдостерона аналогичен уровню альдостерона исходного уровня. Кроме того, этот пациент не сообщал о каких-либо нежелательных явлениях (НЯ), таких как симптомы гиперальдостеронизма (см. таблицу 7). Результаты фиг. 2B, фиг. 2C и таблицы 7 дают убедительные доказательства того, что CFG920 обладает двойным ингибированием ферментов и не вызывает никаких клинических симптомов гиперальдостеронизма во время лечения комбинированной терапией.

Безопасность комбинированной терапии: этот пациент сообщил о 4 АЕ со степенью тяжести 1/легкая, как показано в таблице 7 ниже. Несмотря на то, что пациент получил более высокую дозу афуресертиба (150 мг QD) в течение цикла 3, после тщательной оценки дней АЕ и дозы исследуемого лечения корреляции между временем возникновения АЕ и дозами исследуемого лечения не было, поскольку все 4 АЕ произошло в цикле 1, тогда как более высокая доза афуресертиба 150 мг QD была принята в цикле 3. Существует разрыв более чем в 1 месяц между АЕ и приемом пациентом более высокой дозы афуресертиба. Кроме того, в цикле 3 не сообщалось об АЕ, хотя в этом цикле пациент получал более высокую дозу афуресертиба 150 мг QD. Кроме того, все 4 зарегистрированных АЕ являются доброкачественными по своей природе и легкой степени тяжести без каких-либо существенных клинических последствий, связанных с комбинированной терапией в этом исследовании.

Таблица 7. Список нежелательных явлений (АЕ) у пациента

АЕ ID	Термин АЕ	Дата начала АЕ	Начало АЕ цикл-день	Дата окончания АЕ	Результат АЕ	и серьезность	система организма или класс органов	связанные с исследуемым лечением?
1	полиурия	04/05/2020	C1D4	NA	еще не выздоровел	Степень 1: легкая	нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	скорее всего
2	тошнота	04/13/2020	C1D12	NA	еще не выздоровел	Степень 1: легкая	нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	скорее всего
3	тромбоцитопения	04/13/2020	C1D12	5/14/2020 0:00	выздоровел	Степень 1: легкая	нарушения со стороны крови и лимфатической системы	скорее всего
4	дисгевзия	04/26/2020	C1D24	NA	еще не выздоровел	Степень 1: легкая	нарушения со стороны нервной системы	скорее всего

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидными для специалистов в данной области техники из предшествующего описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патент и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы у пациента, включающий введение пациенту:

(i) N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (афуресертиб) или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) 1-(2-хлор-пиридин-4-ил)-3-(4-метил-пиридин-3-ил)-имидазолидин-2-она (CFG920) или его фармацевтически приемлемой соли;

где пациент является резистентным к одному или нескольким видам лечения, включающим один или несколько из антиандрогенного средства, химиотерапевтического средства или их комбинации.

2. Способ по п. 1, где антиандрогенное средство включает один или несколько из абиратерона, энзалутамида, апалутамида и даролутамида, или их фармацевтически приемлемых солей.

3. Способ по п. 1, где химиотерапевтическое средство включает одно или несколько из доцетаксела и кабазитаксела, или их фармацевтически приемлемых солей.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где афуресертиб находится в форме кристаллической гидрохлоридной соли.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где CFG920 находится в форме безводного свободного основания.

6. Способ по любому из п.п. 1-5, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе от примерно 75 мг до примерно 150 мг в расчете на свободное основание.

7. Способ по любому из п.п. 1-5, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе от примерно 75 мг до примерно 100 мг в расчете на свободное основание.

8. Способ по любому из п.п. 1-5, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг или примерно 150 мг в расчете на свободное основание.

9. Способ по любому из п.п. 1-8, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту один раз в день (QD).

10. Способ по любому из п.п. 1-9, где CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе от примерно 50 мг до примерно 200 мг в расчете на свободное основание.

11. Способ по любому из п.п. 1-9, где CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в общей суточной дозе от примерно 150 мг до примерно 200 мг в расчете на свободное основание.

12. Способ по любому из п.п. 1-9, где CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в дозе примерно 50 мг, примерно 75 мг или примерно 100 мг.

13. Способ по любому из п.п. 1-12, где CFG920 или его фармацевтически

125 мг на дозу афуресертиба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

34. Способ по п. 24, где пациенту вводят два раза в день дозу примерно 100 мг на дозу CFG920 или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание; два раза в день дозу примерно 5 мг на дозу преднизона; и один раз в день дозу примерно 150 мг на дозу афуресертиба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

35. Способ по п. 24, где кортикостероид и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно.

36. Способ по п. 24, где кортикостероид и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль совместно формулируют в композицию.

37. Способ по любому из п.п. 1-36, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно.

38. Способ по любому из п.п. 1-36, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль и CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят последовательно.

39. Способ по любому из п.п. 1-36, где:

(i) афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день и

(ii) CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно с одной из двух суточных доз CFG920 или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ по любому из п.п. 1-39, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемая соль является частью фармацевтически приемлемой композиции, дополнительно содержащей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

41. Способ по любому из п.п. 1-40, где CFG920 или его фармацевтически приемлемая соль является частью фармацевтически приемлемой композиции, дополнительно содержащей один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

42. Способ по любому из п.п. 1-41, где афуресертиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально.

43. Способ по любому из п.п. 1-42, где CFG920 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально.

44. Способ по любому из п.п. 1-43, где пациенту дополнительно проводят андрогенную депривационную терапию.

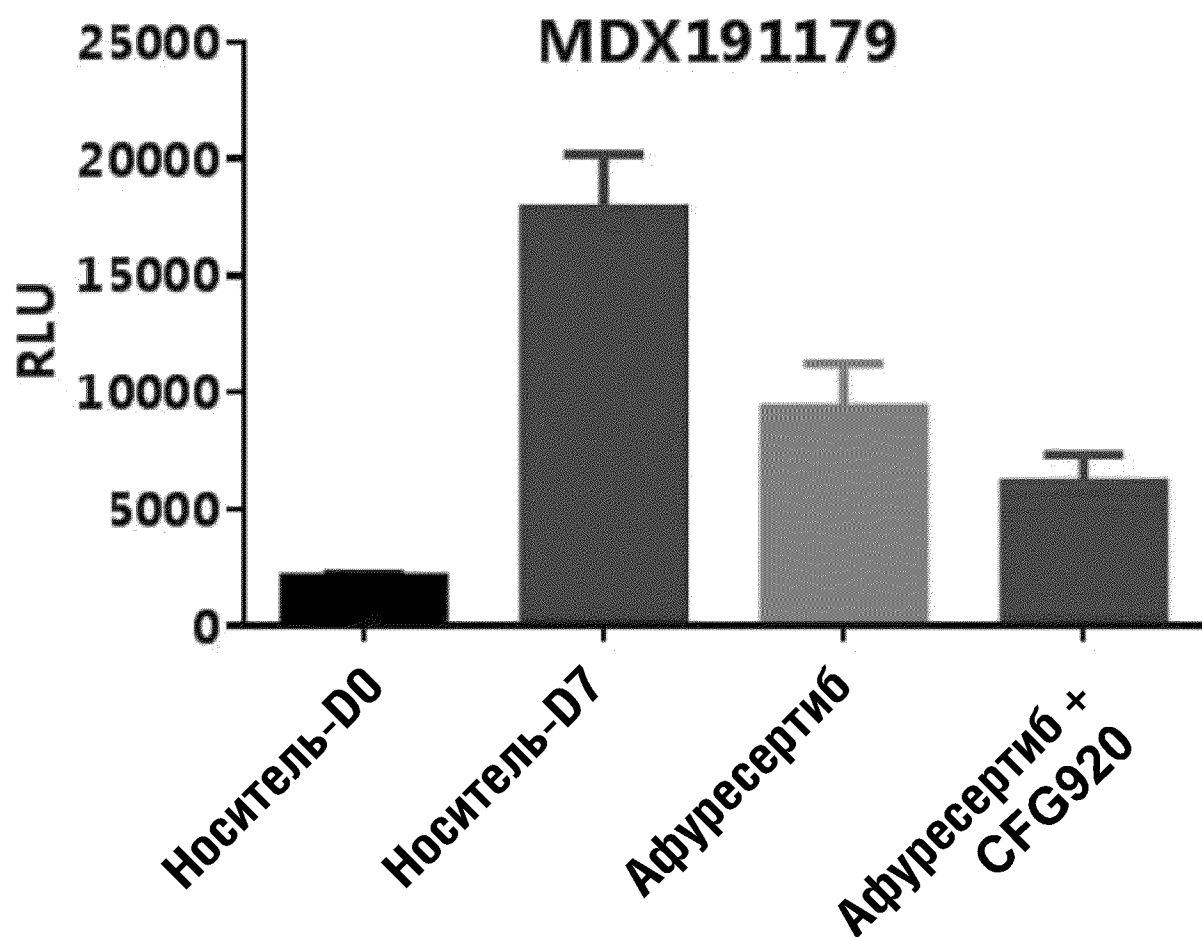
45. Способ по п. 44, где андрогенная депривационная терапия представляет собой агонист или антагонист лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

46. Способ по п. 44, где андрогенная депривационная терапия является достаточной

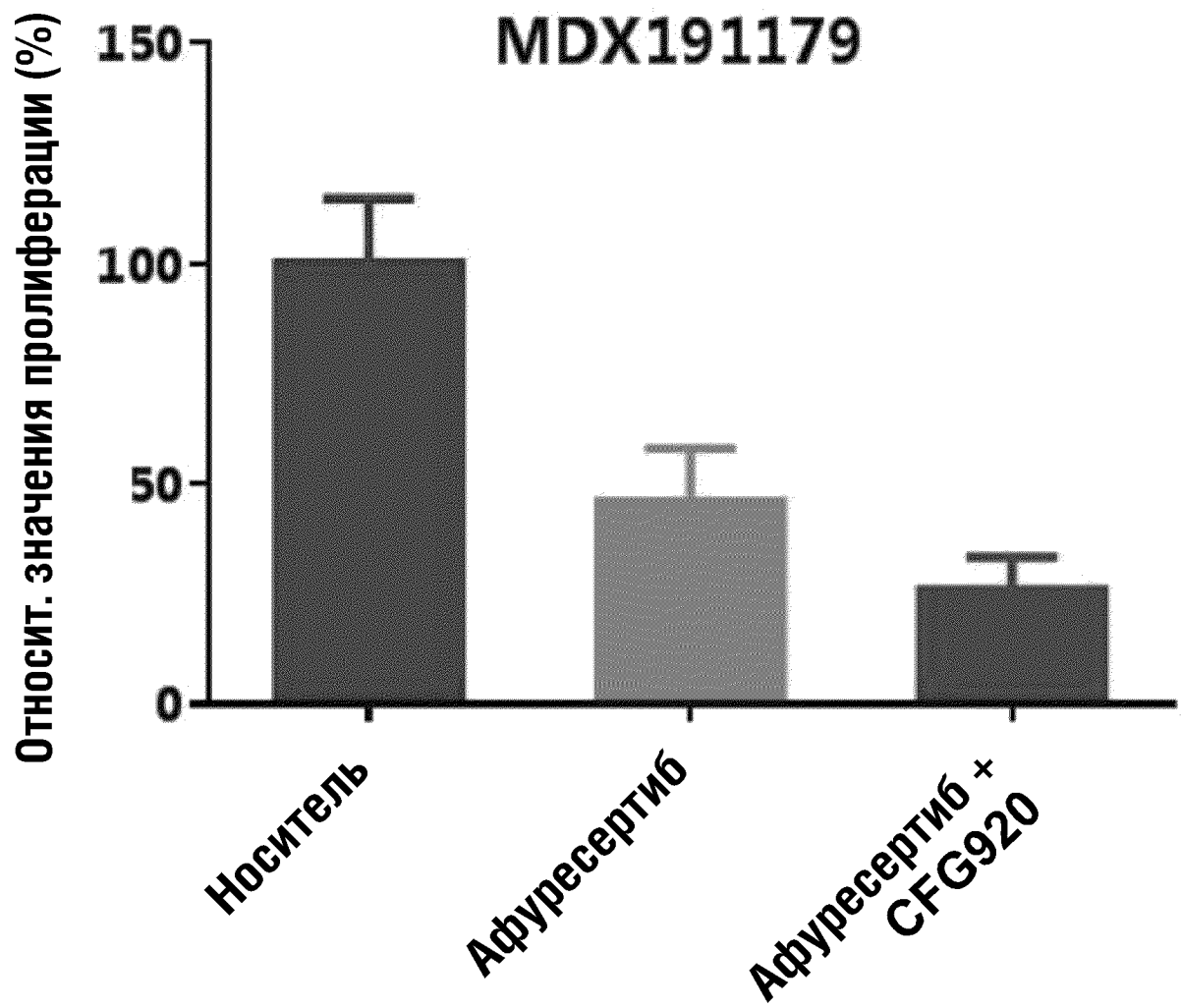
для поддержания кастрационных уровней тестостерона в сыворотке у пациента.

47. Способ по любому из п.п. 1-46, где кастрационно-резистентный рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

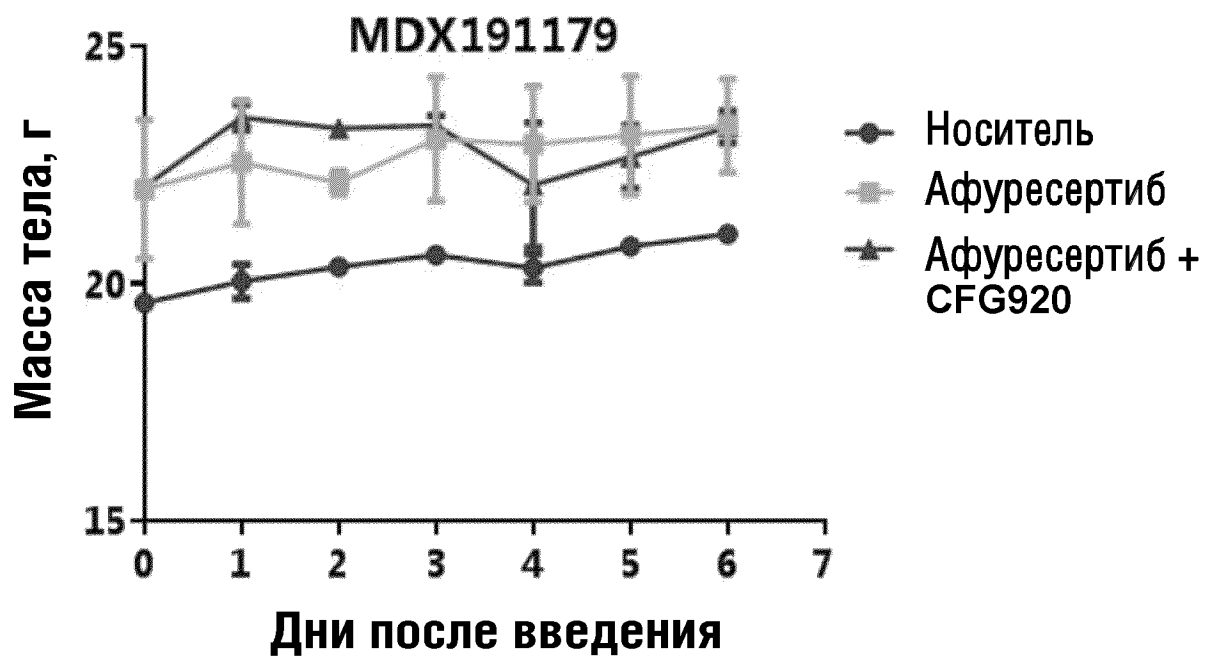
ФИГ.1А



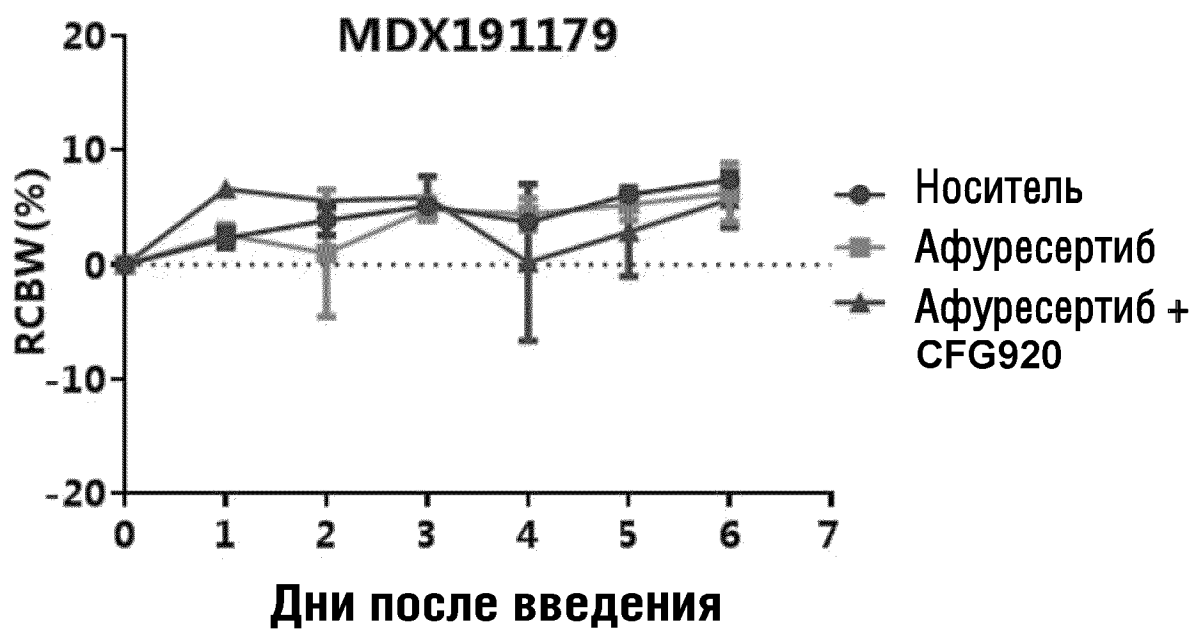
ФИГ.1В



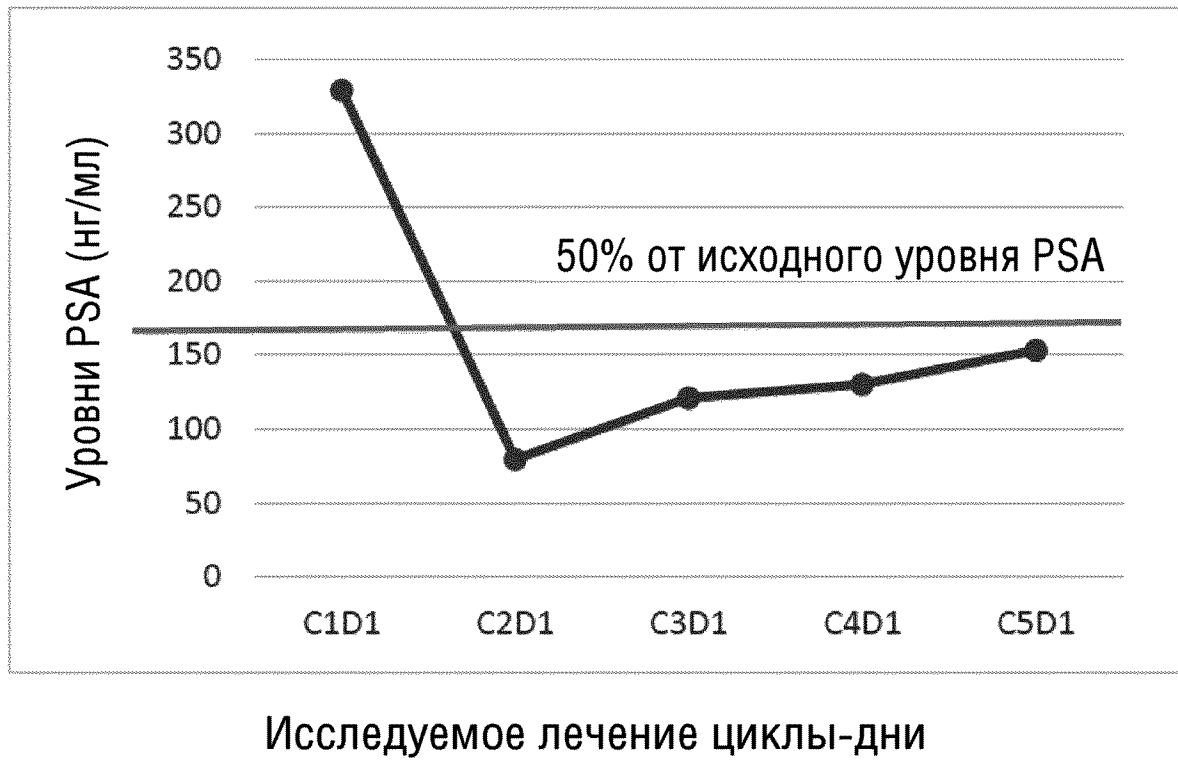
ФИГ.1С



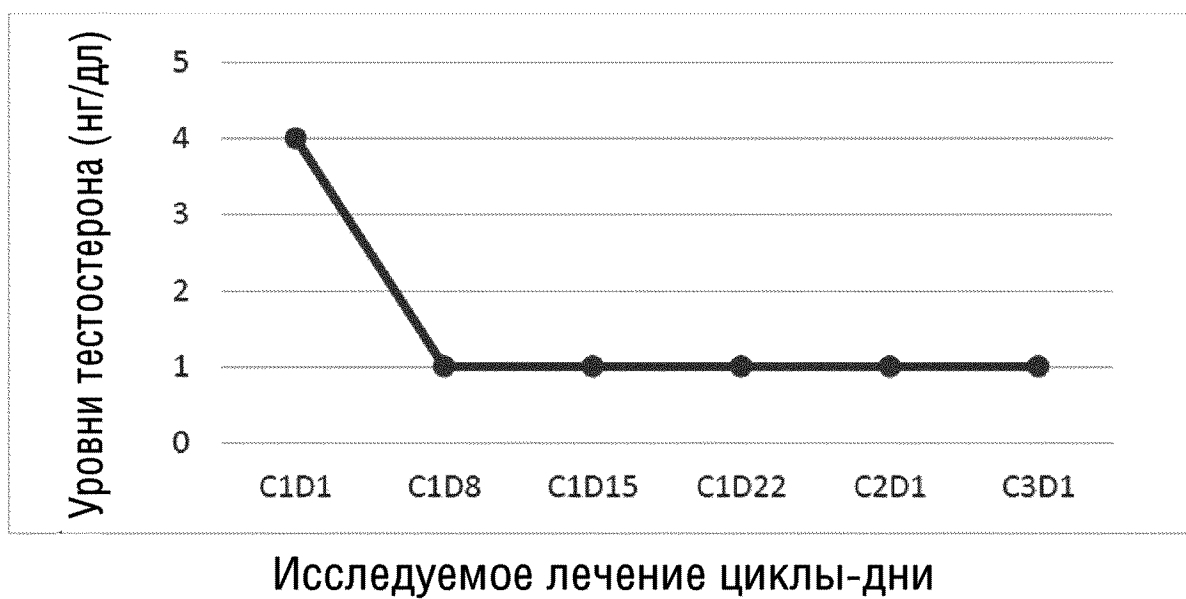
ФИГ.1D



ФИГ.2А



ФИГ.2В



ФИГ.2С

