

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290566 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.18

(51) Int. Cl. A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.12

(54) РИПРЕТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

(31) 62/885,797; 62/904,198; 62/926,281;
62/936,018; 62/968,927; 62/968,945;
63/023,921; 63/023,936

(71) Заявитель:
ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)

(32) 2019.08.12; 2019.09.23; 2019.10.25;
2019.11.15; 2020.01.31; 2020.01.31;
2020.05.13; 2020.05.13

(72) Изобретатель:
Сото Родриго Рунс, Роузен Оливер,
Питмэн Джама (US)

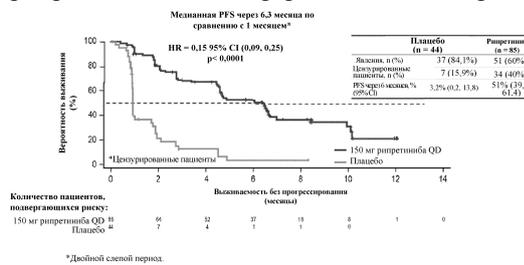
(33) US

(86) PCT/US2020/045876

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2021/030405 2021.02.18

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения желудочно-кишечных стромальных опухолей у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли.



202290566
A1

202290566
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573115EA/026

РИПРЕТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США № 62/885797, поданной 12 августа 2019 г., заявке на патент США № 62/904198, поданной 23 сентября 2019 г., заявке на патент США № 62/926281, поданной 25 октября 2019 г., заявке на патент США № 62/936018, поданной 15 ноября 2019 г., заявке на патент США № 62/968927, поданной 31 января 2020 г., заявке на патент США № 62/968945, поданной 31 января 2020 г., заявке на патент США № 63/023921, поданной 13 мая 2020 г., и заявке на патент США № 63/023936, поданной 13 мая 2020 г., содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST) составляют менее 1% от всех желудочно-кишечных опухолей (GI), но представляют собой наиболее распространенные мезенхимальные опухоли и саркомы мягких тканей желудочно-кишечного тракта. Они возникают в любом месте желудочно-кишечного тракта, но обнаруживаются наиболее часто в желудке (60%) или тонком кишечнике (30%) и менее часто в прямой кишке, толстой кишке или брыжейке. В США ежегодно диагностируется около 3300-6000 новых случаев GIST. Подавляющее большинство случаев являются спорадическими, и пожилой возраст является признанным фактором риска. Мутации в KIT и рецепторе-альфа тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA) обнаруживаются в более чем 80% всех первичных GIST. Изменения в гене нейрофиброматоза типа 1 (NF1) и генах комплекса сукцинатдегидрогеназы (SDH) (SDHC), а также изменение метилирования промотора SDHC были описаны как онкогенные факторы в GIST без активирующих мутаций в KIT или PDGFRA, и они были связаны с семейными или наследственными синдромами (NF1 и синдромом Карнея-Стратакиса).

[0003] Несмотря на широкие различия в размере опухоли, локализации и гистологических подтипах (веретенноклеточный, эпителиоидноклеточный и смешанный тип) примерно 85% всех GIST характеризуются онкогенными мутациями в 1 из 2 рецепторных тирозинкиназах (ТК): KIT или PDGFRA. Конститутивная активация любой из этих ТК играет центральную роль в онкогенном поведении GIST. Ранняя характеристика мутационного статуса GIST является важной при терапии как локализованных, так и метастатических форм рака для идентификации мутаций, приводящих к устойчивости к иматинибу (таких как некоторые первичные мутации в экзоне 17 KIT или D842V PDGFRA), или мутаций, при которых требуется более высокая доза иматиниба. Пациенты с GIST без мутаций в KIT или PDGFRA обычно не получают пользы от иматиниба, и алгоритмы стандартного лечения в основном не применяются. Однако у этих пациентов могут присутствовать другие мутации, при этом самая большая

группа, представленная дефицитом SDH, часто ассоциирована с синдромом Карнея или Карнея-Стратакиса. Другие подтипы характеризуется мутациями в NF1 (обычно ассоциированными с нейрофиброматозом типа I) или в BRAF или KRAS. Совсем недавно казуистические случаи GIST-подобных опухолей, несущих транслокации NTRK, дополнительно расширили спектр молекулярных подтипов.

[0004] В эру до открытия ингибиторов тирозинкиназ (TKI) GIST (часто классифицируемые как лейомиосаркомы или лейомиобластомы желудка) подвергались лечению в рамках испытаний подтипа агностических сарком и не имели эффективной системной терапии. Однако более глубокое понимание молекулярного патогенеза и ведущей роли протоонкогенов KIT и PDGFRA изменило лечение как локализованных, так и метастатических заболеваний. Локализованные и резектабельные опухоли подвергаются лечению хирургическим путем, что остается основой радикальной терапии локализованного заболевания. Подвергнутая резекции GIST высокого риска, как правило, подвергается лечению с помощью иматиниба с адьювантом, тогда как GIST низкого риска контролируется посредством только хирургического вмешательства. GIST промежуточного риска контролируются в зависимости от каждого конкретного случая. При терапии форм рака поздней стадии или метастатических форм рака одобрен иматиниб в дозе 400 мг в сутки с повышением дозы до 800 мг на момент прогрессирования, и было показано, что это приводит к значительным результатам при контроле заболевания. Рефрактерные к иматинибу пациенты подвергаются лечению с помощью сунитиниба в качестве терапии второй линии и регорафениба в качестве терапии третьей линии при устойчивости к сунитинибу или непереносимости его.

[0005] При постановке диагноза мутация в гене KIT возникает в 80% GIST и обычно обнаруживается в экзоне 11 и менее часто в экзоне 9. Оба механизма вызывают лиганд-независимую активацию рецепторов, которая приводит к неконтролируемому росту и трансформации клеток. Первичные мутации влияют на мутацию с потерей функции в домене JM и ведут к смещению равновесия в сторону активной или функциональной конформации KIT типа I и от неактивной или нефункциональной конформации KIT типа II. Первичные мутации в экзоне 11 наиболее часто наблюдаются при GIST (около 70% случаев) и получают значительную пользу от лечения с помощью иматиниба как при адьювантной терапии, так и при терапии метастатических форм рака, достигая 2-летней безрецидивной выживаемости, составляющей ~90% при адьювантной терапии, и медианной бессобытийной выживаемости немного менее 2 лет при терапии метастатических форм рака. Первичные мутации (у пациентов, ранее не получавших лечение) в экзоне 9 влияют на внеклеточный домен KIT, имитируя конформационные изменения, индуцируемые связыванием лиганда и запуском гомодимеризации рецепторов KIT. Эта димеризация приводит к активации специфических внутриклеточных сигнальных путей, что может приводить к пролиферации, выживанию и устойчивости раковых клеток. Хотя реже, чем мутации в экзоне 11, наиболее часто наблюдаются мутации в экзоне 9 (10-15% недавно диагностированных случаев) при GIST, возникающих

из тонкого кишечника. В отличие от мутаций в экзоне 11, иматиниб оказывает на них меньшее влияние как при адъювантной терапии, так и при терапии метастатических форм рака.

[0006] Несмотря на значительное улучшение исходов по сравнению с таковыми в эру до терапии, направляемой мутациями/терапии с помощью TKI, ответ на иматиниб наблюдается не у всех пациентов, и у большинства пациентов с GIST в конечном итоге будет развиваться устойчивость к иматинибу, наиболее часто вследствие развития вторичных мутаций в KIT. Мутации, приводящие к вторичной устойчивости, обычно возникают в каталитическом домене киназы: 1) в кармане переключателя, который, как правило, находится в экзонах 13 и 14 KIT или экзонах 14 и 15 PDGFRA и стерически нарушает связывание лекарственного средства или конформационно активирует KIT, и 2) в переключателе активационной петли, кодируемой экзонами 17 и 18 KIT и 18 PDGFRA. Мутации активационной петли действует посредством смещения киназы в активированную или функциональную конформацию типа I, которая меньше поддается связыванию лекарственных средств из любого из одобренных TKI типа II. Хотя и редко при первичных GIST (1-2% недавно диагностированных случаев), мутации в экзонах 13, 14 и 17 часто отвечают за приобретенную устойчивость к иматинибу, при этом только мутации в экзоне 17 составляют до 50% случаев приобретенной устойчивости к иматинибу и позднее к сунитинибу. Существует необходимость в получении TKI, который способен широко подавлять клинически значимые мутации в KIT и PDGFRA.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В данном документе описаны способы лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0008] Например, в одном варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 300 мг, например 150 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

[0009] Например, в одном варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 250 мг, например 150 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

[00010] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 600 мг, например от

100 мг до 250 мг, например 150 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

[00011] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту одной или более таблеток, содержащих рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью. В некоторых примерах таблетки содержат 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат 75 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат 100 мг рипретиниба.

[00012] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту одной или более таблеток, содержащих рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, предыдущего введения сунитиниба в качестве второй линии и предыдущего введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался непереносимостью их, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат 50 мг рипретиниба. В некотором примере таблетки содержат 75 мг рипретиниба. В некотором примере таблетки содержат 100 мг рипретиниба. В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 250 мг рипретиниба в сутки, например 150 мг, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба.

[00013] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 600 мг рипретиниба в сутки, например от 100 мг до 250 мг, например от 100 мг до 500 мг, например от 100 мг до 250 мг, например 150 мг, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался непереносимостью их, или где пациент характеризуется задокументированной

непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба.

[00014] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий ежедневное пероральное введение пациенту одной или более таблеток, каждая из которых содержит рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался непереносимостью их, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба. В некотором варианте осуществления таблетки содержат 50 мг рипретиниба. В некотором варианте осуществления таблетки содержат 75 мг рипретиниба. В некотором варианте осуществления таблетки содержат 100 мг рипретиниба.

[00015] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 600 мг рипретиниба в сутки, например от 100 мг до 250 мг, например от 100 мг до 500 мг, например от 100 мг до 250 мг, например 150 мг, например 300 мг, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы перед введением рипретиниба.

[00016] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы перед введением рипретиниба.

[00017] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий ежедневное пероральное введение пациенту одной или более таблеток, каждая из которых содержит рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы перед введением рипретиниба. В некотором варианте осуществления таблетки содержат 50 мг рипретиниба. В некотором варианте осуществления таблетки содержат 75 мг рипретиниба. В некотором варианте осуществления таблетки содержат 100 мг рипретиниба.

[00018] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки, где пациенту ранее вводили три или более ингибиторов киназы перед введением рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 недели ежедневного введения рипретиниба пациент характеризуется по меньшей мере 5-

месячной выживаемостью без прогрессирования, измеренной с применением mRECIST v1.1. В некоторых вариантах осуществления пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки предусматривает введение пациенту трех таблеток, при этом каждая таблетка содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления один из трех или более ингибиторов киназы представляет собой иматиниб. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили иматиниб, сунитиниб и регорафениб.

[00019] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью.

[00020] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз или два раза в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

[00021] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ достижения по меньшей мере 5-месячной выживаемости без прогрессирования, определенной с помощью mRECIST 1.1, у пациента с желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 100, 150, 200 или 300 мг рипретиниба в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 28 дней.

[00022] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ достижения по меньшей мере 5-месячной выживаемости без прогрессирования, определенной с помощью mRECIST 1.1, у пациента с желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 100, 150 или 200 мг рипретиниба в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 28 дней.

[00023] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3, при введении 150 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки, включающий прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

[00024] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения 150 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки, включающий а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-

подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; b) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или c) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг рипретиниба в сутки в течение по меньшей мере 28 дней.

[00025] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, где пациента подвергают лечению одновременно с применением ингибитора СYP3A4, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, и где после введения рипретиниба и ингибитора СYP3A4 обеспечивается увеличение площади под кривой зависимости концентрации рипретиниба в плазме крови от времени (AUC_{0-inf}), составляющее 80% или больше, у пациента по сравнению с введением рипретиниба без одновременного лечения с помощью ингибитора СYP3A4 и, следовательно, пациент подвергается более высокому риску нежелательного явления, и более частый мониторинг пациента по сравнению с пациентом, который не подвергается лечению с помощью ингибитора СYP3A4, в отношении нежелательного явления.

[00026] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, где пациента подвергают лечению одновременно с введением ингибитора протонной помпы, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, и где после введения рипретиниба и ингибитора протонной помпы пациенту не обеспечивается клинически значимого различия по содержанию рипретиниба в плазме крови у пациента по сравнению с введением рипретиниба без одновременного лечения с помощью ингибитора протонной помпы.

[00027] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, где рипретиниб вводят пациенту с пищей или без пищи.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00028] На **фиг. 1** изображен график вероятности выживания в отношении выживаемости без прогрессирования (PFS) для пациентов, получающих рипретиниб, и пациентов, получающих плацебо, как описано в примере 2.

[00029] На **фиг. 2** изображен график вероятности выживания в отношении общей выживаемости (OS) для пациентов, получающих рипретиниб, и пациентов, получающих плацебо, как описано в примере 2.

[00030] На **фиг. 3** изображены графики, иллюстрирующие вероятность выживания в отношении OS у пациентов, получающих рипретиниб, перешедших с плацебо на

рипретиниб, и пациентов без перехода.

[00031] На **фиг. 4** изображена PFS при линии терапии для пациентов с GIST, подвергавшихся лечению с помощью 150 мг рипретиниба один раз в сутки.

[00032] На **фиг. 5** изображены исход, сообщаемый пациентами, с помощью визуальной шкалы EQ-VAS (**фиг. 5A**) и изменения баллов относительно исходного уровня (**фиг. 5B**), используемые для оценки этих баллов, и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 5C**), используемые в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD. В исследовании 70 пациентов получали рипретиниб и 32 получали плацебо.

[00033] На **фиг. 6** изображены вопросы о физическом функционировании EORTC QLQ-C30 (**фиг. 6A**) и изменения баллов пациентов (**фиг. 6B**) относительно исходного уровня при ответе, и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 6C**), используемые в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD. Баллы физического функционирования улучшились в среднем на 1,6 с исходного уровня до C2D1 среди пациентов, принимающих рипретиниб, по сравнению с пациентами, получающими плацебо, у которых в среднем наблюдалось снижение с исходного уровня до C2D1 на 8,9 (р равняется 0,004). В данном исследовании 71 пациент получал рипретиниб и 32 получали плацебо.

[00034] На **фиг. 7** изображены вопросы о ролевом функционировании EORTC QLQ-C30 (**фиг. 7A**) и изменения баллов пациентов (**фиг. 7B**) относительно исходного уровня при ответе, а также и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 7C**), используемые в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD. В исследовании 70 пациентов получали рипретиниб и 32 получали плацебо.

[00035] На **фиг. 8** изображены изменения баллов пациентов относительно исходного уровня (**фиг. 8A**) и процентные распределения (**фиг. 8B**) при ответе на вопрос C29 EORTC QLQ-C30 («Как бы Вы оценили Ваше общее состояние здоровья за последнюю неделю?») по шкале от 1 («очень плохо») до 7 («отлично») в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD. В исследовании 70 пациентов получали рипретиниб и 32 получали плацебо.

[00036] На **фиг. 9** изображены изменения баллов пациентов относительно исходного уровня (**фиг. 9A**) и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 9B**) при ответе на вопрос C30 EORTC QLQ-C30 («Как бы Вы оценили Ваше общее качество жизни за последнюю неделю?») по шкале от 1 («очень плохо») до 7 («отлично») в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD. В исследовании 70 пациентов получали рипретиниб и 32 получали плацебо.

[00037] На **фиг. 10** изображены средние изменения в исходных баллах в EQ-VAS в различные моменты времени от цикла 1, дня 15 до цикла 15, дня 1 в популяции с назначенным лечением в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[00038] На **фиг. 11A** и **фиг. 11B** изображены средние изменения в исходных баллах в ролевом функционировании EORTC QLQ-C30 и физическом функционировании EORTC

QLQ-C30 соответственно в различные моменты времени от цикла 1, дня 15 до цикла 15, дня 1 в популяции с назначенным лечением в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[00039] На **фиг. 12А** и **фиг. 12В** изображены средние изменения в исходных баллах при ответе на вопрос C29 EORTC QLQ-C30 и ответе на вопрос C30 EORTC QLQ-C30 соответственно в различные моменты времени от цикла 1, дня 15 до цикла 15, дня 1 в популяции с назначенным лечением в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[00040] На **фиг. 13** изображены иллюстративные данные о PFS для пациентов, которые перешли с плацебо на рипретиниб, в исследовании, описанном в примере 2, при 150 мг рипретиниба QD.

[00041] На **фиг. 14А** и **фиг. 14В** изображены исследования выживаемости без прогрессирования (PFS) в двойном слепом и открытом периодах в исследовании из примера 2 для пациентов, которым повышали дозу со 150 мг рипретиниба QD до 150 мг рипретиниба BID. На **фиг. 14С** изображены данные о медианной PFS и другие параметры в данных исследованиях PFS.

[00042] На **фиг. 15** показаны иллюстративные данные о PFS среди пациентов с мутациями в КИТ дикого типа в исследовании из примера 2.

[00043] На **фиг. 16А** и **фиг. 16В** изображены данные о выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) на основании пациентов с первичной мутацией в экзоне 11 или таковых с мутацией не в экзоне 11 в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[00044] На **фиг. 17А** и **17В** изображены данные о выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) на основании пациентов с первичной мутацией в экзоне 11 или первичной мутацией в экзоне 9 в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[00045] На **фиг. 18А** и **18В** изображены данные о выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) на основании пациентов с первичной мутацией в экзоне 11, или первичной мутацией в экзоне 9, или другой мутацией, или диким типом (КИТ и PDGFRA) в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[00046] На **фиг. 19А** и **19В** изображены исследования выживаемости без прогрессирования (PFS) для пациентов с определенными первичными мутациями (экзон 9 или экзон 11), которым повышали дозу со 150 мг рипретиниба QD до 150 мг рипретиниба BID для двойного слепого и открытого периодов соответственно в исследовании из примера 2.

[00047] На **фиг. 20** показаны иллюстративные данные о выживаемости без прогрессирования для пациентов с другими мутациями в КИТ и мутациями в PGDFR в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[00048] На **фиг. 21** изображена медиана первого появления и самая худшая степень

алопеции и PPES у соответствующих пациентов, получающих рипретиниб, в исследовании, описанном в примере 2.

[00049] На **фиг. 22А** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода физического функционирования по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с алопецией и без нее, в исследовании, описанном в примере 2. На **фиг. 22В** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода ролевого функционирования по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с алопецией и без нее, в исследовании, описанном в примере 2. На **фиг. 22С** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода физического функционирования по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES) и без него, в исследовании, описанном в примере 2. На **фиг. 22D** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода ролевого функционирования по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES) и без него, в исследовании, описанном в примере 2.

[00050] На **фиг. 23А** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода общего состояния здоровья по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с алопецией и без нее, в исследовании, описанном в примере 2. На **фиг. 23В** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода общего качества жизни по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с алопецией и без нее, в исследовании, описанном в примере 2. На **фиг. 23С** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода общего состояния здоровья по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES) и без него, в исследовании, описанном в примере 2. На **фиг. 23D** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода общего качества жизни по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES) и без него, в исследовании, описанном в примере 2.

[00051] На **фиг. 24А** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода самочувствия (VAS) по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с алопецией или без нее, в исследовании, описанном в примере 2. На **фиг. 24В** изображено среднее изменение относительно исходного уровня исхода самочувствия (VAS) по EORTC-QLQ-C30, сообщаемого пациентами, у пациентов, получающих рипретиниб, с синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES) и без него, в исследовании, описанном в примере 2.

[00052] На **фиг. 25А** и **фиг. 25В** изображены иллюстративная PFS субъектов, дозу которым повышали до 150 мг BID, PFS перед (PFS1) и после (PFS2) повышения дозы.

[00053] На **фиг. 26А-D** изображено иллюстративное сравнение PFS подгрупп

пациентов с мутациями в экзоне 9 (**фиг. 26А**), экзоне 11 (**фиг. 26В**), экзоне 13 (**фиг. 26С**) или экзоне 17 (**FIG. 26D**) КИТ. Эти иллюстративные данные демонстрируют, что рипретиниб демонстрировал пользу в отношении PFS во всех оцениваемых подгруппах пациентов по сравнению с плацебо.

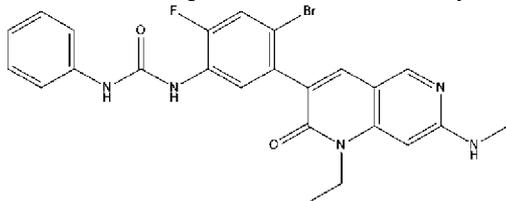
[00054] На **фиг. 27** показаны данные о PFS пациентов при терапии второй и третьей линии с мутациями в экзонах 9, 11, 13 или 17 КИТ. Данные демонстрируют, что в популяциях при терапии второй и третьей линии пациенты с такими различными мутациями в КИТ характеризуются сопоставимой PFS.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

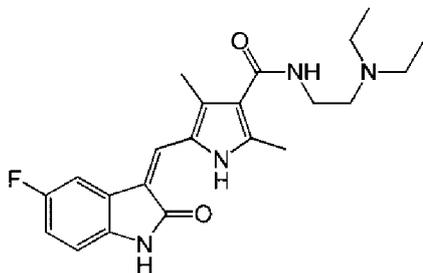
[00055] В данном разделе будут более подробно описаны признаки и другие подробности настоящего изобретения. Определенные термины, применяемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, собраны в данном разделе. Такие определения следует читать в контексте остальной части раскрытия настоящего изобретения и в значении, понимаемом специалистом в данной области техники. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, в котором они обычно понимаются специалистом в данной области техники.

Определения

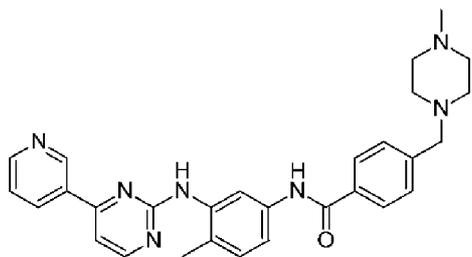
[00056] Используемый в данном документе термин «рипретиниб» представляет собой соединение, представленное следующей структурой:



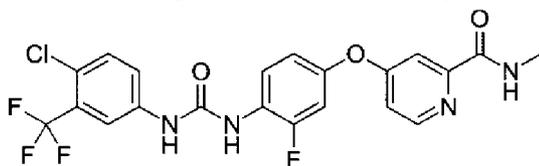
[00057] Используемый в данном документе термин «сунитиниб» представляет собой соединение, представленное следующей структурой:



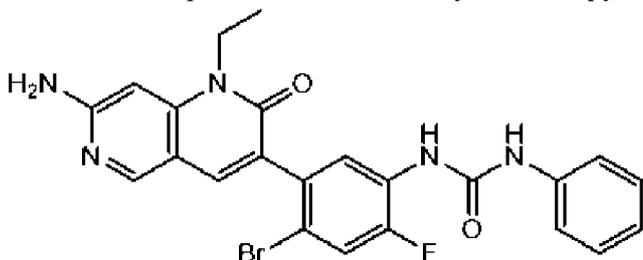
[00058] Используемый в данном документе термин «иматиниб» представляет собой соединение, представленное следующей структурой:



[00059] Используемый в данном документе термин «регорафениб» представляет собой соединение, представленное следующей структурой:



[00060] Используемый в данном документе термин «соединение А» представляет собой соединение, представленное следующей структурой:



[00061] Термины «индивидуум», «пациент» или «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо и включают любое животное, в том числе млекопитающих, в том числе мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и людей. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить млекопитающему, такому как человек, но также можно вводить другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, *например*, домашние животные (*например*, собаки, коты и т. п.), сельскохозяйственные животные (*например*, коровы, овцы, свиньи, лошади и т. п.) и лабораторные животные (*например*, крысы, мыши, морские свинки и т. п.). Млекопитающее, лечение которого осуществляют в способах, описанных в данном документе, предпочтительно представляет собой млекопитающее, для которого необходимо лечение нарушения, описанного в данном документе, такое как человек.

[00062] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая(приемлемые) соль(соли)» относится к солям, образуемым кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в композициях. Содержащиеся в композициях соединения, которые являются основными по своей природе, способны к образованию большого разнообразия солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты из таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли

присоединения кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, в том числе без ограничения соли малата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, ацетата, лактата, салицилата, цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, фумарата, глюконата, глюкароната, сахарата, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, *n*-толуолсульфоната и памоата (т. е. 1,1'-метилена-бис-(2-гидрокси-3-нафтоата)).

[00063] Используемый в данном документе термин «лечение» предусматривает любой эффект, например, уменьшение, снижение, модулирование или устранение, который приводит к улучшению в отношении состояния, заболевания, нарушения и т. п.

[00064] Термин «терапевтически эффективное количество» предусматривает количество рассматриваемого соединения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного или человека, который ожидается исследователем, ветеринаром, врачом или другим медицинским персоналом. Соединение, описанное в данном документе, *например* рипретиниб, вводится в терапевтически эффективных количествах для лечения состояния, описанного в данном документе, *например* желудочно-кишечных стромальных опухолей. В качестве альтернативы, терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, необходимое для достижения требуемого терапевтического и/или профилактического эффекта, такое как количество, которое приводит к предупреждению симптомов или снижению интенсивности симптомов, ассоциированных с состоянием.

[00065] Используемый в данном документе термин « AUC_{0-24h} » относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от нуля до 24 часов для соединения, описанного в данном документе. Используемый в данном документе термин « AUC_{0-inf} » относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от нуля до бесконечности для соединения, описанного в данном документе. Используемый в данном документе термин « C_{max} » относится к максимальной концентрации в плазме крови соединения, описанного в данном документе.

[00066] Соединение, описанное в данном документе, *например* рипретиниб, можно составлять в виде фармацевтической композиции с применением фармацевтически приемлемого носителя и вводить посредством различных путей. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиции, составленные для перорального введения, представлены в виде таблеток. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для парентерального (путем инъекции) введения (*например*, композиция, составленная для местной инъекции в участок опухоли, *например* гигантоклеточной опухоли диффузного типа). В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для трансдермального введения. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для местного введения. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для внутривенного (IV)

введения. В некоторых вариантах осуществления такие композиции предназначены для внутримышечного (IM) введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения широко известны из уровня техники. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

Способы лечения

[00067] В данном документе описаны способы лечения желудочно-кишечных стромальных опухолей у пациента, нуждающегося в этом. Например, настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающему пероральное введение пациенту 100 мг или более рипретиниба в сутки, например от 100 мг до 5000 мг, например от 100 мг до 500 мг, от 100 мг до 250 мг, например 150 мг, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 110 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 120 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 130 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 140 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 150 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 200 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 250 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 300 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 350 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 400 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 450 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 500 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 550 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 600 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 650 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 700 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 750 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 800 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 850 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 900 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 950 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах

регорафениб, например пациенту ранее не осуществляли введение средства терапии на основе сунитиниба в качестве второй линии и/или не осуществляли введение средства терапии на основе регорафениба в качестве третьей линии.

[00069] В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется неузловым опухолевым очагом, составляющим 1,0 см или больше по длинной оси или составляющим двойную толщину предметного стекла или больше по длинной оси, в течение 21 дня до введения первой дозы рипретиниба. Предполагаемые способы лечения включают введение рипретиниба в течение 42-дневного цикла, предусматривающего ежедневные введения рипретиниба без введения сунитиниба. После по меньшей мере одного 42-дневного цикла, включая ежедневные введения рипретиниба, пациент может характеризоваться выживаемостью без прогрессирования, измеренной с применением mRECIST v1.1. В некоторых вариантах осуществления пациент, подвергавшийся лечению посредством ежедневных введений рипретиниба, может характеризоваться значительной выживаемостью без прогрессирования (например приблизительно 3-месячной выживаемостью без прогрессирования или более, например приблизительно 6-месячной выживаемостью без прогрессирования) по сравнению с ежедневным введением 50 мг сунитиниба в качестве второй линии в течение четырех недель, с последующими двумя неделями без ежедневных введений в течение 42-дневного цикла, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

[00070] Посредством предполагаемых вариантов лечения с помощью рипретиниба можно лечить пациентов с широким спектром мутаций в KIT и PDGFRA. Например, опухоль пациента содержит мутацию в экзоне 9 KIT, мутацию в экзоне 18 PDGFRA, мутацию в экзоне 12 PDGFRA или мутацию активационной петли в экзоне 18 PDGFRA. Например, мутация опухоли пациента представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

[00071] В некоторых вариантах осуществления опухоль пациента содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, выбранную из группы, состоящей из мутации активационной петли в экзоне 17 KIT, мутации активационной петли в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 13 KIT, мутации в экзоне 14 KIT, мутации в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 12 PDGFRA, мутации в экзоне 14 PDGFRA, мутации в экзоне 15 PDGFRA и мутации активационной петли в экзоне 18 PDGFRA. Например, мутация, приводящая к устойчивости к иматинибу, представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

[00072] В некоторых вариантах осуществления опухоль пациента содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, выбранную из группы, состоящей из мутации в экзоне 13 или 14 KIT, мутации в экзоне 14 или 15 PDGFRA, мутации активационной петли 17 или 18 KIT и мутации активационной петли 18 PDGFRA. Например, опухоль пациента содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, в экзоне 17 KIT.

[00073] Также в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное

введение пациенту 100 мг или более, например до приблизительно 600 мг, например до приблизительно 250 мг, например 100 мг или 150 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба. Предполагаемые способы лечения включают пероральное введение 100 мг, 150 мг или более рипретиниба в сутки без введения сунитиниба в течение 42-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 110 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 120 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 130 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 140 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 150 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 200 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 250 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 300 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 350 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 400 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 450 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 500 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 550 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 600 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 650 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 700 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 750 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 800 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 850 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 900 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 950 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 1000 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 200 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 250 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах

осуществления способ включает введение пациенту 300 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 350 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 400 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 450 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 500 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 550 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 600 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 650 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 700 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 750 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 800 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 850 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 900 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 950 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 1000 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 150 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 200 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 250 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 300 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 350 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 400 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 450 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 500 мг рипретиниба два раза в сутки.

[00074] В некоторых вариантах осуществления рассматривается способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 100 мг или более рипретиниба в сутки, например до приблизительно 600 мг, например от 100 мг до 250 мг, например от 100 мг до 500 мг, например от 100 мг до 250 мг, например 150 мг, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы. Предполагаемые способы лечения включают пероральное введение 100 мг, 150 мг или более рипретиниба в сутки без введения сунитиниба в течение 42-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 110 мг рипретиниба в сутки. В некоторых вариантах

600 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 650 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 700 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 750 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 800 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 850 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 900 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 950 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 1000 мг рипретиниба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 150 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 200 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 250 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 300 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 350 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 400 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 450 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту 500 мг рипретиниба два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили два разных ингибитора тирозинкиназы, каждый из которых выбран из группы, состоящей из иматиниба, сунитиниба, регорафениба, лапатиниба, гефитиниба, эрлотиниба, ваталаниба, креноланиба и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибиторов тирозинкиназы независимо выбран из группы, состоящей из иматиниба, сунитиниба и регорафениба. В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибиторов тирозинкиназы независимо выбран из группы, состоящей из мезилата иматиниба, малата сунитиниба и регорафениба.

[00075] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, пациенту перорально вводят одну или несколько таблеток, содержащих рипретиниб. Например, раскрытые способы включают способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту одной или более таблеток, содержащих рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая рипретиниб. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка,

содержащая 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая 50 мг рипретиниба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся две таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся две таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся три таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся три таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся четыре таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся четыре таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся пять таблеток, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся пять таблеток, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся шесть таблеток, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся шесть таблеток, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки.

[00076] Кроме того, раскрытые способы включают способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий ежедневное пероральное введение пациенту одной или более таблеток, каждая из которых содержит рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая рипретиниб. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая 50 мг рипретиниба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся две таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся две таблетки один раз в сутки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся три таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся три таблетки один раз в сутки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки.

[00077] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии,

включающий ежедневное пероральное введение пациенту одной или более таблеток, каждая из которых содержит рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы перед введением рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая рипретиниб. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится одна таблетка, содержащая 50 мг рипретиниба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся две таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся две таблетки один раз в сутки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся три таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводятся три таблетки один раз в сутки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили два разных ингибитора тирозинкиназы, каждый из которых выбран из группы, состоящей из иматиниба, сунитиниба, регорафениба, лапатиниба, gefitinibi, эрлотиниба, ваталаниба, креноланиба и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибиторов тирозинкиназы независимо выбран из группы, состоящей из иматиниба, сунитиниба и регорафениба. В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибиторов тирозинкиназы независимо выбран из группы, состоящей из мезилата иматиниба, малата сунитиниба и регорафениба.

[00078] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки, где пациенту ранее вводили три или более ингибиторов киназы перед введением рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 недели ежедневного введения рипретиниба пациент характеризуется по меньшей мере 5-месячной выживаемостью без прогрессирования, измеренной с применением mRECIST v1.1. В некоторых вариантах осуществления пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки предусматривает введение пациенту трех таблеток, при этом каждая таблетка содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления один из трех или более ингибиторов киназы представляет собой иматиниб. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили иматиниб, сунитиниб и регорафениб.

[00079] В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба в

течение по меньшей мере 28 дней.

[00080] В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

[00081] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью.

[00082] В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

[00083] В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

[00084] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз или два раза в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью. В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в

течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает нежелательным нарушением степени 3, выбранным из артралгии или миалгии, после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока нежелательное явление у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает гипертензией степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока кровяное давление у пациента не станет контролируемым, и, если кровяное давление у пациента характеризуется степенью 1 или меньше, введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или, если кровяное давление у пациента характеризуется степенью больше 1, введение 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба.

[00085] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ достижения по меньшей мере 5-месячной выживаемости без прогрессирования, определенной с помощью mRECIST 1.1, у пациента с желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 100, 150, 200 или 300 мг рипретиниба в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводили по меньшей мере один предыдущий ингибитор киназы. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводили по меньшей мере три предыдущих ингибитора киназы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один предыдущий ингибитор киназы представляет собой иматиниб. Некоторые варианты осуществления предусматривают пероральное введение

пациенту 100, 150 или 200 мг рипретиниба в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 4 месяцев.

[00086] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ достижения по меньшей мере 5-месячной выживаемости без прогрессирования, определенной с помощью mRECIST 1.1, у пациента с желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 100, 150 или 200 мг рипретиниба в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводили по меньшей мере один предыдущий ингибитор киназы. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводили по меньшей мере три предыдущих ингибитора киназы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один предыдущий ингибитор киназы представляет собой иматиниб. Некоторые варианты осуществления предусматривают пероральное введение пациенту 100, 150 или 200 мг рипретиниба в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 4 месяцев.

[00087] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3, при введении 150 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки, включающий прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки (например 100 мг один раз в сутки) рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

[00088] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения пациента, страдающего синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения 150 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки, включающий а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг рипретиниба в сутки в течение по меньшей мере 28 дней.

[00089] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, где пациента подвергают лечению одновременно с применением ингибитора СYP3A4, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, и где после введения рипретиниба и ингибитора СYP3A4 обеспечивается увеличение площади под кривой зависимости концентрации рипретиниба в плазме крови от времени (AUC_{0-inf}), составляющее 80% или больше, у пациента по сравнению с введением рипретиниба без одновременного лечения с помощью ингибитора СYP3A4 и, следовательно, пациент подвергается более высокому риску нежелательного явления, и более частый мониторинг

пациента по сравнению с пациентом, который не подвергается лечению с помощью ингибитора СУР3А4, в отношении нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает нежелательным явлением, представляющим собой синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления, если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из итраконазола, кетоконазола, кларитромицина и индинавира. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СУР3А4 представляет собой итраконазол. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили один или более ингибиторов тирозинкиназы, каждый из которых выбран из группы, состоящей из иматиниба, сунитиниба, регорафениба, лапатиниба, гефитиниба, эрлотиниба, ваталаниба, креноланиба и их фармацевтически приемлемых солей.

[00090] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, где пациента подвергают лечению одновременно с введением ингибитора протонной помпы, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, и где после введения рипретиниба и ингибитора протонной помпы пациенту не обеспечивается клинически значимого различия по содержанию рипретиниба в плазме крови у пациента по сравнению с введением рипретиниба без одновременного лечения с помощью ингибитора протонной помпы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протонной помпы выбран из группы, состоящей из пантопразола, омепразола, лансопразола, рабепразола, эзомепразола и декслансопразола. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протонной помпы представляет собой пантопризол. В некоторых вариантах осуществления пациент подвергается лечению одновременно с введением 40 мг ингибитора протонной помпы один раз в сутки.

[00091] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба

или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, где рипретиниб вводят пациенту с пищей или без пищи. В некоторых вариантах осуществления пища предусматривает продукт питания с высоким содержанием жиров (*например* продукт питания с высоким содержанием жиров, описанный в данном документе).

[00092] В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффективность рипретиниба определяется по выживаемости без прогрессирования пациента после независимого радиологического обзора с применением критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффективность рипретиниба определяется по выживаемости без прогрессирования пациента после независимого радиологического обзора с применением модифицированных критериев оценки ответа при солидных опухолях (mRECIST). В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффективность рипретиниба определяется по частоте объективного ответа (ORR), времени до прогрессирования опухоли (TTP) или общей выживаемости (OS) пациента после независимого радиологического обзора с применением mRECIST. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффективность рипретиниба определяется по выживаемости без прогрессирования пациента на основании оценки исследователя. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффективность рипретиниба определяется по качеству жизни пациента в соответствии с 30 вопросами из опросника для оценки качества жизни при раке Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC-QLQ-C30) и опросниками EuroQol в 5 категориях по 5 уровням (EQ-5D-5L). В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффективность рипретиниба определяется по частоте контроля заболевания пациента. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая эффективность рипретиниба определяется по продолжительности ответа пациента.

[00093] Через по меньшей мере один месяц, два месяца, например 42 дня лечения с помощью рипретиниба или больше, пациент может характеризоваться выживаемостью без прогрессирования, измеренной с применением mRECIST v1.1. В качестве другого примера пациент может характеризоваться по меньшей мере 5- или 6-месячной выживаемостью без прогрессирования по сравнению с плацебо через по меньшей мере 4 недели ежедневного введения рипретиниба и/или, например, через 4 недели ежедневного введения рипретиниба, со значительно сниженным риском прогрессирования заболевания или смерти на 85%.

[00094] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет по меньшей мере один поддающийся измерению опухолевый очаг согласно модифицированным RECIST версии 1.1 в течение 21 дня до введения первой дозы рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется неузловым опухолевым очагом, составляющим 1,0 см или больше по длинной оси или составляющим двойную толщину предметного стекла или больше по длинной оси, в течение 21 дня до введения первой дозы рипретиниба.

[00095] В некоторых вариантах осуществления опухоль пациента содержит мутацию в экзоне 9 KIT, мутацию в экзоне 18 PDGFRA, мутацию в экзоне 12 PDGFRA или мутацию активационной петли в экзоне 18 PDGFRA. Например, мутация опухоли пациента представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

[00096] В некоторых вариантах осуществления опухоль пациента содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, устойчивости к сунитинибу и/или устойчивости к регорафенибу, выбранную из группы, состоящей из мутации активационной петли в экзоне 17 KIT, мутации активационной петли в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 13 KIT, мутации в экзоне 14 KIT, мутации в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 12 PDGFRA, мутации в экзоне 14 PDGFRA, мутации в экзоне 15 PDGFRA и мутации активационной петли в экзоне 18 PDGFRA. Например, мутация, приводящая к устойчивости, представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

[00097] В некоторых вариантах осуществления опухоль пациента содержит мутацию, приводящую к устойчивости к лекарственному средству, выбранную из группы, состоящей из мутации в экзоне 13 или 14 KIT, мутации в экзоне 14 или 15 PDGFRA, мутации активационной петли 17 или 18 KIT и мутации активационной петли 18 PDGFRA. Например, опухоль содержит мутацию, приводящую к устойчивости к лекарственному средству, в экзоне 17 KIT.

Модификации доз

[00098] Модификации доз можно осуществлять в способах введения рипретиниба, описанных в данном документе, в результате нежелательных явлений, испытываемых пациентом. В некоторых вариантах осуществления модификация дозы представляет собой прерывание введения доз. В некоторых вариантах осуществления модификация дозы представляет собой полную отмену введения доз. В некоторых вариантах осуществления модификация дозы представляет собой снижение дозы. В некоторых вариантах осуществления доза рипретиниба, вводимая пациенту, снижается со 150 мг один раз в сутки, например трех таблеток, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, до 100 мг один раз в сутки, например двух таблеток, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления доза рипретиниба, вводимая пациенту, снижается со 150 мг один раз в сутки, например трех таблеток, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, до 50 мг один раз в сутки, например одной таблетки, содержащей 50 мг рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из реакции кожи рук и ног (например синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии), гипертензии, артралгии и миалгии.

[00099] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление оценивается согласно общим терминологическим критериям оценки нежелательных явлений Национального института рака версии 4.03 (*например*, исходный уровень, степень 1, степень 2, степень 3 или степень 4). В некоторых вариантах осуществления модификация дозы представляет собой прерывание введения доз (*например* прерывание введения доз на

по меньшей мере 7 дней) в результате нежелательного явления степени 2. В некоторых вариантах осуществления введение доз возобновляется при том же уровне дозы, что и до прерывания введения доз, если нежелательное явление снижается до степени 1 или исходного уровня в течение первого периода времени (*например* в течение 7 дней). В некоторых вариантах осуществления введение доз возобновляется при сниженном уровне дозы, что и до прерывания введения доз, если нежелательное явление снижается до степени 1 или исходного уровня после первого периода времени (*например* через 7 дней). В некоторых вариантах осуществления сниженный уровень дозы повторно повышается до уровня дозы до прерывания введения дозы, если нежелательное явление снижается до степени 1 или исходного уровня после первого периода времени, но сохраняется в виде нежелательного явления степени 1 или исходного уровня после второго периода времени (*например* через 28 дней). В некоторых вариантах осуществления модификация дозы представляет собой прерывание введения доз (*например* прерывание введения доз на по меньшей мере 7 дней до максимум 28 дней) в результате нежелательного явления степени 3. В некоторых вариантах осуществления введение доз продолжается при сниженном уровне после периода прерывания введения доз. В некоторых вариантах осуществления модификация дозы представляет собой полную отмену введения доз в результате нежелательного явления степени 4 (например гипертензии степени 4).

[000100] Пациенту можно вводить дополнительное средство лечения в ответ на нежелательное явление или для предупреждения возникновения нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления пациенту, страдающему нежелательной дерматологической реакцией, например реакцией кожи рук и ног, например синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии, вводится композиция для местного применения (например эмомент) для лечения нежелательной дерматологической реакции. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится композиция для местного применения (например эмомент) на основании тяжести нежелательной дерматологической реакции, например, нежелательной дерматологической реакции степени 2, степени 3, например, реакции кожи рук и ног степени 1, степени 2 или степени 3, например, синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 1, степени 2 или степени 3. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения (например эмомент) вводится пациенту на протяжении периода прерывания введения доз рипретиниба. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения (например эмомент) вводится пациенту одновременно с дозой рипретиниба, например сниженной дозой рипретиниба.

[000101] Пациенту также можно вводить дополнительное средство лечения до или на протяжении введения рипретиниба согласно способам, описанным в данном документе, для предупреждения или облегчения нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводится композиция для местного применения (например эмомент) до и/или на протяжении введения рипретиниба для предупреждения или облегчения возникновения нежелательной дерматологической реакции, например

реакции кожи рук и ног, например синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Открытое рандомизированное исследование для сравнения эффективности рипретиниба по сравнению с сунитинибом у пациентов с GIST поздней стадии с предшествующей терапией с применением иматиниба.

[000102] **Дизайн исследования.** Примерно 358 пациентов, соответствующих критериям участия, будут рандомизированы на две когорты в соотношении 1:1, в которых одна когорта проходит непрерывные 42-дневные циклы получения рипретиниба в дозе 150 мг в сутки (179 пациентов), и другая когорта получает сунитиниб в дозе 50 мг в сутки в течение 4 недель и затем 2 недели не получает сунитиниб при 42-дневных циклах (179 пациентов).

[000103] Учитывая естественное течение GIST, обусловленное мутациями, и хорошо описанную взаимосвязь между вторичными мутациями и возникновением устойчивости к TKI первой и второй линии, результаты данного исследования позволят оценить рипретиниб по сравнению с сунитинибом в качестве терапии второй линии у пациентов с GIST после терапии с применением иматиниба.

[000104] Первичная конечная точка исследования представляет собой оценку выживаемости без прогрессирования (PFS) рипретиниба посредством независимой централизованной оценки в слепом режиме (BICR) с применением модифицированных критериев оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (mRECIST v1.1). Ключевые вторичные конечные точки эффективности предусматривают оценку ORR посредством BICR с применением mRECIST v1.1 и OS.

[000105] **Статистический анализ.** PFS определяется как время от рандомизации до даты первых задокументированных прогрессирования заболевания или смерти по любой причине и основана на оценке BICR в первичной конечной точке. OS определяется как время от рандомизации до даты смерти по любой причине. OS и PFS с 95% CI будут суммированы с применением методики Каплана-Мейера; точечные оценки отношений рисков будут получены с применением регрессионной модели Кокса. Объективный ответ определяется как CR или PR посредством оценки BICR с применением mRECIST v1.1.

Пример 2. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование для оценки безопасности, переносимости и эффективности рипретиниба по сравнению с плацебо у пациентов с GIST поздней стадии, предшествующие виды терапии которых предусматривали иматиниб, сунитиниб и регорафениб.

[000106] Данное исследование представляло собой рандомизированное (2:1) двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование для оценки безопасности, переносимости и эффективности рипретиниба по сравнению с плацебо у 129 пациентов с GIST поздней стадии, предшествующие виды терапии которых предусматривали по меньшей мере иматиниб, сунитиниб и регорафениб. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 либо для получения 150 мг рипретиниба, либо для

получения плацебо один раз в сутки. Первичная конечная точка эффективности представляет собой выживаемость без прогрессирования (PFS), определенную посредством независимого радиологического обзора с применением модифицированных критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). Вторичные конечные точки, определенные посредством независимого радиологического обзора с применением модифицированных критериев RECIST, предусматривают частоту объективного ответа (ORR), время до прогрессирования опухоли (TTP) и общую выживаемость (OS).

[000107] **Результаты.** Данное исследование достигло своей первичной конечной точки, представляющей собой улучшенную PFS, определенную посредством независимого централизованного радиологического обзора в слепом режиме с применением модифицированных критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1.

[000108] Рипретиниб демонстрировал медианную PFS, составляющую 6,3 месяцев (27,6 недель), по сравнению с 1,0 месяцем (4,1 недели) в группе плацебо, и значительно сниженный риск прогрессирования заболевания или смерти на 85% (HR 0,15, p меньше 0,0001) по сравнению с плацебо. Показатели PFS через 6 месяцев составляли 51% (95% CI: 39,4, 61,4) для рипретиниба и 3,2% (95% CI: 0,2, 13,8) для плацебо. Графики вероятности выживания в отношении PFS для пациентов, получающих рипретиниб, и пациентов, получающих плацебо, показаны на **фиг. 1**.

[000109] В случае ключевой вторичной конечной точки, представляющей собой частоту объективного ответа (ORR), определенную посредством независимого централизованного радиологического обзора в слепом режиме с применением модифицированных критериев RECIST версии 1.1, рипретиниб демонстрировал ORR, составляющую 9,4%, по сравнению с 0% в случае плацебо (p -значение равняется 0,0504), что не являлось статистически значимым. Рипретиниб в данном исследовании также демонстрировал клинически значимое улучшение по сравнению с плацебо с точки зрения вторичной конечной точки, представляющей собой общую выживаемость (OS) (медианная OS 15,1 месяцев по сравнению с 6,6 месяцами, HR равняется 0,36, номинальное p -значение равняется 0,0004; показатели OS через 12 месяцев составляли 65,4% (95% CI: 51,6, 76,1) для рипретиниба и 25,9% (95% CI: 7,2, 49,9) для плацебо); однако поскольку статистическая значимость не была достигнута для ORR, проверка гипотезы OS формально не проводилась. Графики вероятности выживания в отношении OS для пациентов, получающих рипретиниб, и пациентов, получающих плацебо, показаны на **фиг. 2**. Согласно предустановленной многоуровневой процедуре тестирования конечных точек проверка гипотезы OS не может быть формально проведена, если тест ORR является статистически значимым. Данные OS для группы плацебо включают пациентов, принимающих плацебо, которые после прогрессирования перешли на лечение с применением рипретиниба. Графики, иллюстрирующие вероятность выживания в отношении OS у пациентов, получающих рипретиниб, перешедших с плацебо на рипретиниб, и пациентов без перехода, показаны на **фиг. 3**. Графики и

дополнительные данные, иллюстрирующие вероятность выживания в отношении PFS у пациентов, получающих рипретиниб, перешедших с плацебо на рипретиниб, и пациентов без перехода, показаны на **фиг. 13**. Кроме того, большее количество пациентов, получающих рипретиниб, характеризовалось стабильным заболеванием (SD) в течение 12 недель (40 [47·1%] по сравнению с 2 [4·5%] соответственно) и меньшим PD (16 [18·8%] по сравнению с 28 [63·6%] соответственно), чем пациенты, получающие плацебо. Большой процент пациентов, получающих рипретиниб, со стабильным заболеванием (SD) был примечательным, поскольку отсутствие прогрессирования считается важным маркером терапевтической пользы при GIST. В отличие от многих других солидных опухолей поздней стадии отсутствие прогрессирования (будь то частичный ответ (PR) или SD) является прогностическим для пользы в отношении PFS и OS у пациентов с GIST поздней стадии.

[000110] Пациенты, которые успешно перешли с плацебо, характеризовались меньшими опухолями по сравнению с пациентами, которые не перешли (медианная сумма наибольших диаметров целевых поражений составляла 119,4 мм по сравнению с 183,3 мм). Кроме того, медианный возраст тех, кто перешел, был выше, чем тех, кто не перешел (68,0 по сравнению с 58,0 годами), и ни один пациент не характеризовался исходным баллом согласно восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющим 2, тогда как 3 пациента в группе, которые не перешли, характеризовались баллом 2 согласно ECOG. Пациенты, которые не перешли, характеризовались медианной PFS, составляющей 20,0 недель [95% CI, 8,0-NE], по сравнению с 27,6 неделями, что наблюдалось в начальной группе рипретиниба, и 4,1 неделями, что наблюдалось в начальной группе плацебо соответственно. Медианная OS у пациентов, которые перешли, составляла 11,6 месяцев по сравнению с 15,1 месяца у пациентов, первоначально рандомизированных в группу рипретиниба, и 1,8 месяца у пациентов, получающих плацебо, которые не перешли. TEAE на протяжении периода перехода не свидетельствуют о проблемах в отношении безопасности по сравнению с профилем безопасности пациентов, первоначально распределенных в группу рипретиниба.

[000111] Рипретиниб, как правило, хорошо переносился, и результаты в отношении нежелательных явлений соответствовали данным из ранее представленных результатов исследования фазы 1. Нежелательные явления степени 3 или 4, возникшие в ходе лечения (TEAE), проявились у 42 (49%) пациентов в группе рипретиниба по сравнению с 19 (44%) в группе плацебо. TEAE степени 3 или 4, проявившиеся у более чем 5% пациентов в группе рипретиниба, представляли собой анемию (9%; n равняется 8), боль в животе (7%; n равняется 6) и гипертензию (7%; n равняется 6). TEAE степени 3 или 4, проявившиеся у более чем 5% пациентов в группе плацебо, представляли собой анемию (14%; n равняется 6). В таблице 1 перечислены TEAE, проявившиеся у более чем 15% в группе рипретиниба по сравнению с плацебо.

Таблица 1. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения у пациентов, которым вводили либо рипретиниб, либо плацебо.

Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения	Плацебо	Рипретиниб
	(N равняется 43) ⁽¹⁾	150 мг в сутки
		(N равняется 85) ⁽¹⁾
Любое явление	42 (98%)	84 (99%)
Алопеция	2 (5%)	44 (52%)
Усталость	10 (23%)	36 (42%)
Тошнота	5 (12%)	33 (39%)
Боль в животе	13 (30%)	31 (36%)
Запор	8 (19%)	29 (34%)
Миалгия	5 (12%)	27 (32%)
Диарея	6 (14%)	24 (28%)
Снижение аппетита	9 (21%)	23 (27%)
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	0	18 (21%)
Рвота	3 (7%)	18 (21%)
Головная боль	2 (5%)	16 (19%)
Снижение веса	5 (12%)	16 (19%)
Артралгия	2 (5%)	15 (18%)
Повышенный уровень билирубина в крови	0	14 (16%)
Периферический отек	3 (7%)	14 (16%)
Мышечные спазмы	2 (5%)	13 (15%)

[000112] В таблице 1 (1) указывает на то, что размер популяции для оценки безопасности составляет 128 пациентов. Один пациент был рандомизирован в группу плацебо, но не получал исследуемого лекарственного средства.

Исходы, сообщаемые пациентами

[000113] Исходы, сообщаемые пациентами, оценивали с помощью опросника EQ-5D-5L, который представляет собой визуальную аналоговую шкалу (VAS), и опросника EORTC QLQ-C30, который представляет собой шкалы физического функционирования и ролевого функционирования. Опросник EQ-5D-5L VAS (или EQ-VAS) позволяет регистрировать общее текущее состояние здоровья респондента на вертикальной визуальной аналоговой шкале и предусматривает количественное измерение восприятия пациентом общего состояния здоровья. Данные об этих исходах пациентов сообщались в течение 28-дневных циклов получения 150 мг рипретиниба или плацебо QD.

[000114] На **фиг. 5** изображены исход, сообщаемый пациентами, с помощью EQ-

VAS, демонстрирующий визуальную шкалу, используемую для оценки баллов (**фиг. 5А**), изменения баллов относительно исходного уровня (**фиг. 5В**) и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 5С**). Балл по EQ-VAS улучшился в среднем на 3,7 от исходного уровня до цикла 2, дня 1 (С2D1) среди пациентов, принимающих рипретиниб, по сравнению с пациентами, получающими плацебо, у которых в среднем наблюдалось снижение от исходного уровня до С2D1 на 8,9 (р равняется 0,004). 70 пациентов получали рипретиниб и 32 получали плацебо.

[000115] Опросник EORTC QLQ-C30 представляет собой оценку функционирования и симптомов при терапии пациента, страдающего от рака, и не является специфическим для какого-либо вида рака. Опросник EORTC QLQ-C30 представляет собой оценку общего статуса здоровья, предусматривающую 30 вопросов плюс один, включая 5 функциональных шкал, 3 шкалы оценки симптомов и общего статуса здоровья.

[000116] На **фиг. 6** изображены вопросы о физическом функционировании EORTC QLQ-C30 (**фиг. 6А**), изменения баллов пациентов относительно исходного уровня при ответе (**фиг. 6В**) и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 6С**). Баллы физического функционирования улучшились в среднем на 1,6 от исходного уровня до С2D1 среди пациентов, принимающих рипретиниб, по сравнению с пациентами, получающими плацебо, у которых в среднем наблюдалось снижение от исходного уровня до С2D1 на 8,9 (р равняется 0,004). 71 пациентов получали рипретиниб и 32 получали плацебо.

[000117] На **фиг. 7** изображены вопросы о ролевом функционировании EORTC QLQ-C30 (**фиг. 7А**) и изменения баллов пациентов относительно исходного уровня при ответе (**фиг. 7В**), а также соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 7С**). Балл ролевого функционирования улучшился в среднем на 3,5 от исходного уровня до С2D1 среди пациентов, принимающих рипретиниб, по сравнению с пациентами, получающими плацебо, у которых в среднем наблюдалось снижение от исходного уровня до С2D1 на 17,1 (р равняется 0,001). 70 пациентов получали рипретиниб и 32 получали плацебо.

[000118] На **фиг. 8** изображены изменения баллов пациентов относительно исходного уровня (**фиг. 8А**) и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 8В**) при ответе на вопрос С29 EORTC QLQ-C30 («Как бы Вы оценили Ваше общее состояние здоровья за последнюю неделю?») по шкале от 1 («очень плохо») до 7 («отлично»). В группе рипретиниба наблюдалось улучшение на 0,20 балла при ответе на вопрос С29 по сравнению со снижением на 0,78 в группе плацебо (р равняется 0,001). 70 пациентов получали рипретиниб, и 32 получали плацебо.

[000119] На **фиг. 9** изображены изменения баллов пациентов относительно исходного уровня (**фиг. 9А**) и соответствующие процентные распределения пациентов (**фиг. 9В**) при ответе на вопрос С30 EORTC QLQ-C30 («Как бы Вы оценили Ваше общее качество жизни за последнюю неделю?») по шкале от 1 («очень плохо») до 7 («отлично»).

В группе рипретиниба наблюдалось улучшение на 0,28 балла по сравнению со снижением на 0,76 в группе плацебо (p равняется 0,001). 70 пациентов получали рипретиниб, и 32 получали плацебо.

[000120] На **фиг. 10** изображены средние изменения в исходных баллах в EQ-VAS в различные моменты времени от цикла 1, дня 15 до цикла 15, дня 1 в популяции с назначенным лечением. На **фиг. 11А** и **фиг. 11В** изображены средние изменения в исходных баллах в ролевом функционировании EORTC QLQ-C30 и физическом функционировании EORTC QLQ-C30 соответственно в различные моменты времени от цикла 1, дня 15 до цикла 15, дня 1 в популяции с назначенным лечением. На **фиг. 12А** и **фиг. 12В** изображены средние изменения в исходных баллах при ответе на вопрос С29 EORTC QLQ-C30 и ответе на вопрос С30 EORTC QLQ-C30 соответственно в различные моменты времени от цикла 1, дня 15 до цикла 15, дня 1 в популяции с назначенным лечением.

Открытая фаза и повышение дозы

[000121] Пациенты, заболевание которых прогрессировало на протяжении двойной слепой фазы исследования, повышали дозу до 150 мг рипретиниба BID, продолжали прием при дозе 150 мг QD или прерывали лечение в открытой фазе исследования. В **таблице 8** показано сравнение пациентов, которые получали 150 мг рипретиниба QD в момент времени прекращения сбора данных в двойной слепой фазе и момент времени прекращения сбора данных в открытой фазе. Данные в **таблице 8** свидетельствуют о том, что данные, собранные через 9 месяцев после первичного двойного слепого анализа, демонстрировали улучшение в mOS и сходную mPFS в группе рипретиниба.

[000122] В исследовании по меньшей мере 31 пациенту повышали дозу до 150 мг рипретиниба BID в открытой фазе при прогрессировании заболевания. Исследования PFS в двойном слепом и открытом периодах для этих пациентов изображены на **фиг. 14А** и **фиг. 14В** соответственно, при этом на **фиг. 14С** изображены данные о медианной PFS.

Мутации дикого типа (в KIT и PDGFRA)

[000123] Данные о PFS среди пациентов с мутациями в KIT или PDGFRA дикого типа дополнительно оценивали при 150 мг рипретиниба QD. Данные о PFS пациентов с этими мутациями в KIT и PDGFRA дикого типа показаны на **фиг. 15**.

Дополнительные мутационные анализы

[000124] Данные о выживаемости без прогрессирования PFS и общей выживаемости (OS) на основании пациентов с первичной мутацией в экзоне 11 или пациентов с мутацией не в экзоне 11 показаны на **фиг. 16А** (PFS) и **16В** (OS) при 150 мг рипретиниба QD. Данные демонстрируют, что, несмотря на присутствие первичной мутации, будь то первичная мутация в экзоне 11 или первичная мутация не в экзоне 11, пациенты с GIST получают сходную пользу от рипретиниба по сравнению с плацебо.

[000125] Данные о выживаемости без прогрессирования PFS и общей выживаемости (OS) на основании пациентов с первичной мутацией в экзоне 11 или таковых с первичной мутацией в экзоне 9 показаны на **фиг. 17А** (PFS) и **17В** (OS) при 150

мг рипретиниба QD. Данные демонстрируют, что независимо от присутствия первичной мутации как в экзоне 11, так и в экзоне 9, пациенты с GIST получают пользу от рипретиниба по сравнению с плацебо.

[000126] Кроме того, данные о выживаемости без прогрессирования PFS и общей выживаемости (OS) на основании пациентов с первичной мутацией в экзоне 11 или первичной мутацией в экзоне 9 или другими мутациями и генами дикого типа (KIT и PDGFRA) показаны на **фиг. 18A** (PFS) и **19B** (OS) при 150 мг рипретиниба QD.

[000127] Исследования PFS в случае пациентов с определенными первичными мутациями (в экзоне 9 или экзоне 11), которым повышали дозу 150 мг рипретиниба BID, показаны на **фиг. 19A и 19B** для двойного слепого и открытого периодов соответственно.

[000128] Кроме того, на **фиг. 20** показаны иллюстративные данные о выживаемости без прогрессирования для пациентов с другими мутациями в KIT и мутациями в PGDFR в исследовании из примера 2 при 150 мг рипретиниба QD.

[000129] На **фиг. 26A-D** изображено иллюстративное сравнение PFS подгрупп пациентов с мутациями в экзоне 9 (**фиг. 26A**), экзоне 11 (**фиг. 26B**), экзоне 13 (**фиг. 26C**) или экзоне 17 (**FIG. 26D**) KIT. Эти иллюстративные данные демонстрируют, что рипретиниб демонстрировал пользу в отношении PFS во всех оцениваемых подгруппах пациентов по сравнению с плацебо.

Пример 3. Результаты клинического исследования рипретиниба у пациентов при от второй линии до четвертой линии плюс GIST.

[000130] **Результаты.** Данные от 178 пациентов с GIST, получающих рипретиниб при дозах более100 мг в сутки, отмечены в таблице 2. Таблица содержит частоту общего ответа (ORR), оцененную исследователем по наилучшему ответу, частоту контроля заболевания (DCR) и медианную выживаемость без прогрессирования (mPFS), все из которых определены с помощью критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1.

Таблица 2. Результаты/клиническое исследование рипретиниба

Линия терапии ⁽¹⁾	Частота объективного ответа по наилучшему ответу включает неподтвержденные данные (Только подтвержденные данные)	Частота контроля заболевания через 3 месяца	Медианная выживаемость без прогрессирования (mPFS)	Цензурированные в отношении mPFS пациенты	Средняя продолжительность лечения ⁽²⁾⁽³⁾
Вторая линия (n	30% (22%)	81%	42 недели	38%	43 недели

равняется 37)					
Третья линия (n равняется 31)	23% (13%)	80%	40 недель	32%	48 недель
Четвертая линия (n равняется 60)	15% (8%)	73%	30 недель	30%	49 недель
Четвертая линия или больше (n равняется 110) ⁽⁴⁾	11% (7%)	66%	24 недели	22%	41 неделя

[000131] В таблице 2 (1) указано, что общее количество пациентов (n равняется 178) остается таким же, как и в предыдущих данных, представленных в ESMO 2018; на основании дополнительной очистки данных один пациент из каждой из 2-ой линии и 4-ой/4-ой линии или больше были реклассифицированы как пациенты 3-ей линии; (2) относится к медианным значениям продолжительности лечения, которые составляли: 2-я линия составляла 44 недели, 3-я линия составляла 48 недель, 4-я линия составляла 46 недель, и 4-я линия или больше составляла 29 недель; (3) относится к включению 60 пациентов, которых выбрали для индивидуального повышения дозы со 150 мг QD до 150 мг BID, и (4) относится к количеству пациентов, включая 60 пациентов из 4-ой линии.

[000132] Рипретиниб, как правило, хорошо переносился, и обновленные нежелательные явления соответствовали ранее представленным данным фазы 1 у пациентов с GIST. Нежелательные явления степени 3 или 4, возникшие в ходе лечения (TEAE) у более чем 5% пациентов, представляли собой повышение уровня липазы (18%; n равняется 33), анемию (11%; n равняется 20), гипертензию (7%; n равняется 13) и боль в животе (6%; n равняется 11). 13% пациентов (n равняется 24) испытывали TEAE, приводящие к отмене исследуемого лечения, 17% пациентов (n равняется 31) испытывали TEAE, приводящие к снижению дозы, и 49% пациентов (n равняется 88) характеризовались TEAE, приводящими к прерыванию введения исследуемого лекарственного средства. В таблице 3 перечислены TEAE, возникшие у более чем 10% пациентов с GIST, подвергавшихся лечению с применением более 100 мг рипретиниба в сутки.

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения у пациентов, которым вводили 100 мг рипретиниба в сутки.

ПАЦИЕНТЫ С GIST @ ≥ 100 МГ В СУТКИ			
Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE) у более чем 10% пациентов			
Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения	СТЕПЕНЬ 1-2 (N равняется 179)⁽¹⁾	СТЕПЕНЬ 3-4 (N равняется 179)⁽¹⁾	СТЕПЕНЬ 1-4 (N равняется 179)⁽¹⁾

Алопеция	102 (57%)	0 (0%)	102 (57%)
Усталость	94 (53%)	4 (2%)	98 (55%)
Миалгия	79 (44%)	0 (0%)	79 (44%)
Тошнота	77 (43%)	1 (1%)	78 (44%)
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	71 (40%)	1 (1%)	72 (40%)
Запор	67 (37%)	0 (0%)	67 (37%)
Снижение аппетита	60 (34%)	2 (1%)	62 (35%)
Диарея	50 (28%)	3 (2%)	53 (30%)
Снижение веса	51 (29%)	1 (1%)	52 (29%)
Повышенный уровень липазы	18 (10%)	33 (18%)	51 (29%)
Мышечные спазмы	47 (26%)	0 (0%)	47 (26%)
Боль в животе	33 (18%)	11 (6%)	44 (25%)
Рвота	42 (24%)	2 (1%)	44 (25%)
Артралгия	40 (22%)	0 (0%)	40 (22%)
Анемия	18 (10%)	20 (11%)	38 (21%)
Гипертензия	25 (14%)	13 (7%)	38 (21%)
Кашель	37 (21%)	0 (0%)	37 (21%)
Сухость кожи	37 (21%)	0 (0%)	37 (21%)
Одышка	32 (18%)	4 (2%)	36 (20%)
Головная боль	33 (18%)	1 (1%)	34 (19%)
Боль в спине	30 (17%)	2 (1%)	32 (18%)
Головокружение	29 (16%)	0 (0%)	29 (16%)
Сыпь	27 (15%)	0 (0%)	27 (15%)
Гипокалиемия	21 (12%)	5 (3%)	26 (15%)
Гипофосфатемия	17 (10%)	8 (5%)	25 (14%)
Актинический кератоз	25 (14%)	0 (0%)	25 (14%)
Повышение уровня билирубина в крови	16 (9%)	5 (3%)	21 (12%)
Повышенный уровень амилазы	19 (11%)	2 (1%)	21 (12%)
Бессонница	21 (12%)	0 (0%)	21 (12%)
Себорейный кератоз ⁽²⁾	21 (12%)	0 (0%)	21 (12%)
Инфекция мочевыводящих путей	16 (9%)	4 (2%)	20 (11%)
Дисгевзия	20 (11%)	0 (0%)	20 (11%)

Боль в конечностях	18 (10%)	1 (1%)	19 (11%)
Повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови	13 (7%)	5 (3%)	18 (10%)
Инфекция верхних дыхательных путей	18 (10%)	0 (0%)	18 (10%)
Макуло-папулезная сыпь	18 (10%)	0 (0%)	18 (10%)
Гипомагниемия	18 (10%)	0 (0%)	18 (10%)
Зуд	18 (10%)	0 (0%)	18 (10%)
Папиллома кожи ⁽²⁾	17 (10%)	0 (0%)	17 (10%)
Нечеткость зрения	17 (10%)	0 (0%)	17 (10%)

[000133] В таблице 3 (1) относится к включению одного пациента, который участвовал только в части оценки эффекта приема пищи в исследовании фазы 1; (2) указывает на то, что дерматологические исследования кожи проводили для лучшей оценки поражений кожи.

Пример 4. Результаты клинического исследования 150 мг рипретиниба QD, вводимого пациентам при от второй линии до четвертой линии плюс GIST.

[000134] Представлены результаты эффективности и безопасности фаз повышения дозы и расширения исследования фазы 1 для пациентов с GIST, подвергавшихся лечению при 150 мг рипретиниба QD в качестве начальной дозы в 28-дневных циклах. Локальные оцененные исследователем оценки ответа согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1) проводили каждые 2 цикла и пациентам в когортах расширения, у которых наблюдали прогрессирование согласно RECIST 1.1, разрешали повысить дозу до 150 мг BID.

[000135] 142 пациента с GIST в фазах повышения дозы и расширения подвергались лечению при дозе 150 мг QD. Количество пациентов на линию терапии было следующим: 31 пациент 2-ой линии, 28 пациентов 3-ей линии и 83 пациента 4-ой линии или больше. 135 пациентов (95,1%) имели GIST с мутацией в KIT, и 7 пациентов (4,9%) имели GIST с мутацией в PDGFRA.

[000136] Результаты в отношении эффективности по линии терапии у пациентов с GIST, получающих 150 мг рипретиниба QD, представлены в таблице 4. Например, только подтвержденный полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание и прогрессирование заболевания представлены в таблице 4. Данные о частоте объективного ответа в таблице 4 относятся к доле пациентов с CR+PR. Данные о медианной PFS в таблице 4 относятся к выживаемости без прогрессирования по оценке исследователя по линии терапии. Графики PFS по линии терапии также показаны на **фиг. 4**.

Таблица 4. Эффективность по линии терапии у пациентов с GIST, получающих 150 мг рипретиниба QD.

Параметры	2-я линия (n)	3-я линия (n)	4-я линия или
-----------	---------------	---------------	---------------

	равняется 31)	равняется 28)	больше (n равняется 83)
Наилучший ответ (только подтвержденный), n (%)			
CR	0	0	0
PR	6 (19,4)	4 (14,3)	6 (7,2)
Стабильное заболевание	21 (67,7)	18 (64,3)	49 (59,0)
Прогрессирование заболевания	4 (12,9)	6 (21,4)	22 (26,5)
Не подлежит оценке	0	0	1 (1,2)
Нет оценки ответа	0	0	5 (6,0)
ORR, n (95% CI)	19,4 (7,5, 37,5)	14,3 (4,0, 32,7)	7,2 (2,7, 15,1)
Продолжительность лечения^a			
Среднее значение, недели (SD)	56,1 (34,24)	57,5 (32,95)	44,9 (36,58)
Медианное значение, недели	64	51	29
Мин., макс.,	4, 132	8, 124	0,1, 140
Продолжительность ответа			
n	6	4	6
Количество явлений	3	1	3
Медианное значение, недели	80	NE	76,1
95% CI	24,7, 80,0	52,1, NE	24,1, NE
PFS			
Количество цензурированных пациентов	8	6	12
Медианное значение, недели	46,4	36,3	23,9
95% CI	24,0, 60,0	23,9, 48,4	15,9, 24,3

В таблице 4: ^a 64 субъектам повышали дозу до 150 мг BID среди пациентов с GIST в группе с дозой 150 мг QD. CI, доверительный интервал; CR, полный ответ; NE, не подлежит оценке; ORR, частота объективного ответа; PFS, выживаемость без прогрессирования; PR, частичный ответ; SD, стандартное отклонение. Локальная (по оценке исследователя) оценка ответа.

[000137] У субъектов с повышенной дозой до 150 мг BID оценивали PFS до (PFS1) и после (PFS2) повышения дозы, и она показана на **фиг. 25A** и **25B** соответственно.

Данные подтверждают, что независимо от линии терапии, пациенты получали дополнительную клиническую пользу по оценке исследователя после повышения дозы до 150 мг BID.

Мутационный анализ

[000138] На **фиг. 27** показаны данные о PFS пациентов при терапии второй и третьей линии с мутациями в экзонах 9, 11, 13 или 17 KIT. Данные демонстрируют, что в популяциях при терапии второй и третьей линии пациенты с такими различными мутациями в KIT характеризуются сопоставимой PFS.

Пример 5. Протокол модификации дозы рипретиниба в результате нежелательных реакций.

[000139] Если модификации дозы рипретиниба требуются вследствие нежелательных реакций, то будет использоваться следующий протокол: снизьте дозу с шагом 50 мг (одна таблетка); самая низкая рекомендуемая доза рипретиниба составляет 50 мг один раз в сутки. Снижения дозировки рипретиниба при нежелательных реакциях обобщены в таблице 5.

Таблица 5. Рекомендуемое снижение дозы при нежелательных реакциях

Уровень дозы	Доза
Рекомендуемая начальная доза	150 мг один раз в сутки
Первое снижение дозы	Снизьте до 100 мг один раз в сутки
Второе снижение дозы (самая низкая рекомендуемая доза)	Снизьте до 50 мг один раз в сутки

[000140] Дозирование будет снижено, прервано или отменено при определенных проявлениях токсичности. См. таблицу 6 для рекомендаций по модификации дозы.

Таблица 6. Рекомендуемые модификации дозы для рипретиниба

Нежелательная реакция	Тяжесть ^a	Модификации дозировки
Реакция кожи рук и ног (HFSR) [синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES)]	Степень 2	Прервите введение рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней. Если явление возвращается к степени 1 или исходному уровню в течение 7 дней, возобновите введение рипретиниба при том же уровне дозы. Если явление возвращается к степени 1 или исходному уровню через 7 дней, возобновите введение рипретиниба при сниженном уровне дозы (см. таблицу 5). Если после снижения дозы явление

		<p>сохраняется при степени 1 или исходном уровне в течение по меньшей мере 28 дней, рассмотрите повторное повышение дозы рипретиниба на 1 уровень дозы (см. таблицу 5).</p> <p>Если наблюдается повторное проявление после возвращения явления к степени 1 или исходному уровню, возобновите введение рипретиниба при сниженном уровне дозы (см. таблицу 5) независимо от времени до улучшения.</p>
	Степень 3	<p>Прервите введение рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или пока явление не вернется к степени 1 или исходному уровню (максимум 28 дней). Возобновите прием рипретиниба при сниженном уровне дозы (см. таблицу 5).</p> <p>Если после снижения дозы явление сохраняется при степени 1 или исходном уровне в течение по меньшей мере 28 дней введения дозы, рассмотрите повторное повышение дозы рипретиниба на 1 уровень дозы (см. таблицу 5).</p>
Гипертензия	Степень 3	<p>Контролируйте гипертензию посредством медикаментозного лечения для достижения нормального кровяного давления.</p> <p>При симптоматической гипертензии прекратите введение рипретиниба и подвергайте лечению гипертензию. Возобновите введение рипретиниба при том же уровне дозы после разрешения симптомов.</p> <p>Если кровяное давление не</p>

		<p>контролируется посредством контроля с применением медикаментозного лечения, снизьте дозу рипретиниба до следующего уровня дозы (см. таблицу 5).</p> <p>Если гипертензия степени 3 проявляется повторно несмотря на снижение дозы рипретиниба и контроль посредством медикаментозного лечения, снизьте дозу рипретиниба до самой низкой рекомендуемой дозы, составляющей 50 мг один раз в сутки.</p>
	<p>Степень 4 Угрожающие жизни последствия (например, злокачественная гипертензия, транзиторный или постоянный неврологический дефицит, гипертензивный криз).</p>	<p>Полностью отмените введение рипретиниба.</p>
<p>Артралгия/миалгия</p>	<p>Степень 2</p>	<p>Прервите введение рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней.</p> <p>Если явление возвращается к степени 1 или исходному уровню в течение 7 дней, возобновите введение рипретиниба при том же уровне дозы.</p> <p>Если явление возвращается к степени 1 или исходному уровню через 7 дней, возобновите введение рипретиниба при сниженном уровне дозы (см. таблицу 5).</p>

		<p>Если после снижения дозы явление сохраняется при степени 1 или исходном уровне в течение по меньшей мере 28 дней введения дозы, рассмотрите повторное повышение дозы рипретиниба на 1 уровень дозы (см. таблицу 5).</p> <p>Если наблюдается повторное проявление после возвращения явления к степени 1 или исходному уровню, возобновите введение рипретиниба при сниженном уровне дозы (см. таблицу 5) независимо от времени до улучшения.</p>
	Степень 3	<p>Прервите введение рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или пока явление не вернется к степени 1 или исходному уровню (максимум 28 дней). Возобновите прием рипретиниба при сниженном уровне дозы (см. таблицу 5).</p> <p>Если после снижения дозы явление сохраняется при степени 1 или исходном уровне в течение по меньшей мере 28 дней введения дозы, рассмотрите повторное повышение дозы рипретиниба на 1 уровень дозы (см. таблицу 5).</p>
Другие нежелательные реакции	Токсичность степени 3 или выше считалась связанной с лечением.	<p>Прервите введение рипретиниба, пока токсичность не разрешится до степени 1 или исходного уровня (максимум 28 дней).</p> <p>Если явление возвращается к степени 1 или исходному уровню, возобновите введение рипретиниба при сниженном уровне дозы (см. таблицу 5).</p> <p>Если сниженная доза переносится без повторного проявления явления в</p>

		<p>течение по меньшей мере 28 дней, рассмотрите повторное повышение дозы рипретиниба до предшествующего уровня дозы (см. таблицу 5).</p> <p>При повторном проявлении токсичности степени 3 или выше отмените введение рипретиниба.</p>
<p>BP означает кровяное давление; DBP означает диастолическое кровяное давление; SBP означает систолическое кровяное давление</p> <p>Оценка согласно общим терминологическим критериям оценки нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE) версии 4.03</p>		

Пример 6. Безопасность рипретиниба и влияние алопеции и ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES) на исходы, сообщаемые пациентами.

[000141] Описаны безопасность рипретиниба и влияние алопеции и ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES) на исходы, сообщаемые пациентами (PRO), в случае пациентов, подвергавшихся лечению в исследовании, описанном в примере 2 в данном документе. Рипретиниб характеризовался благоприятными общей безопасностью и профилем переносимости в испытании из примера 2. При стратификации по алопеции и PPES сообщаемые пациентами оценки функционирования, общего состояния здоровья и общего качества жизни не изменялись с течением времени. Как в случае алопеции, так и в случае PPES начало и максимальная тяжесть проявлялись практически одновременно, указывая на то, что эти явления, как правило, постепенно не ухудшались. В целом, эти результаты свидетельствуют о том, что алопеция и PPES являются контролируемыми, и что лечение с применением рипретиниба компенсирует любое негативное влияние, ассоциированное с этими АЕ.

[000142] Исходы, сообщаемые пациентами (PRO), оценивали с помощью вопросов из EuroQol 5D (EQ 5D 5L) и опросника для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ C30).

[000143] Модели с обобщенными оценочными уравнениями (GEE) использовали в статистических анализах, в которых: модели повторных измерений по визитам, где исход составлял 1 из 5 PRO; модели строили только для пациентов, принимающих рипретиниб; для пациентов с алопецией циклы 1 и 2 исключали для определения медианного времени начала алопеции; ковариатами были пол, алопеция/PPES (да/нет) и балл на исходном уровне согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), и если не было даты окончания для АЕ, ее консервативно кодировали как продленную до последнего визита двойного слепого периода.

[000144] В группе рипретиниба наиболее распространенным нежелательным явлением, возникшим в ходе лечения (TEAE), была алопеция (51,8%), и наиболее

распространенным ТЕАЕ степени 3/4 была анемия (9,4%). Самая высокая степень тяжести согласно классификации степеней тяжести алопеции представляет собой степень 2; следовательно, ни один пациент ни в одной из групп не характеризовался алопецией степени 3/4. Алопеция была несколько более распространенной среди женщин по сравнению с мужчинами в группе рипретиниба (56,8% по сравнению с 43,2%). В группе рипретиниба 21,2% пациентов сообщали о PPES; ни один пациент не характеризовался PPES степени 3 (степень 3 является наиболее высокой степенью тяжести согласно классификации степеней тяжести PPES). Не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, представляющих собой алопецию или PPES. В группе рипретиниба 7,1%, 23,5% и 5,9% пациентов испытывали ТЕАЕ, приводящее к снижению дозы, прерыванию введения доз или смерти соответственно по сравнению с 2,3%, 20,9% и 23,3% в группе плацебо. У пациентов, получающих рипретиниб, медианная худшая степень алопеции возникали очень скоро после медианного первого проявления (**фиг. 21**). Медианное первое проявление и худшая степень PPES возникали одновременно у пациентов, получающих рипретиниб (**фиг. 21**).

[000145] В **таблице 7** показано краткое описание анализа GEE связи между алопецией и PPES с 5 измерениями PRO у пациентов, принимающих рипретиниб. В анализе повторных измерений наблюдалась тенденция к улучшению 5 PRO среди пациентов с алопецией (**таблица 7**). Присутствие алопеции было ассоциировано с лучшей собственной оценкой общего качества жизни (**таблица 7**). Это было статистически значимым при P меньше 0,01, но не превышало порог для значимого изменения. Не наблюдалось связи между PPES и 5 измерениями PRO (**таблица 7**).

Таблица 7. Краткое описание анализа GEE связи между алопецией и PPES с 5 измерениями PRO у пациентов, принимающих рипретиниб.

	Средняя оценка	Среднее значение предела доверительного интервала	р-значение по ChiSq
Алопеция			
EORTC-QLQ-C30			
Общее состояние здоровья	0,17	(-0,10, 0,44)	0,2222
Общее качество жизни	0,35	(0,03, 0,67)	0,0313
Физическое функционирование	3,17	(-0,29, 6,64)	0,0729
Ролевое функционирование	4,50	(-2,87, 11,87)	0,2310

EQ-5D-5L			
VAS	3,01	(-0,64, 6,67)	0,1062
PPES			
EORTC-QLQ-C30			
Общее состояние здоровья	0,06	(-0,29, 0,41)	0,7457
Общее качество жизни	0,12	(-0,26, 0,50)	0,5368
Физическое функционирование	3,03	(-0,92, 6,99)	0,1325
Ролевое функционирование	2,83	(-5,52, 11,17)	0,5070
EQ-5D-5L			
VAS	1,65	(-2,11, 5,41)	0,3903

[000146] Лонгитюдные графики вплоть до цикла 10, дня 1 демонстрируют сходные тенденции в среднем изменении относительно исходного уровня для 5 PRO в случае пациентов, получающих рипретиниб, у которых развилась алопеция или PPES, и пациентов, у которых не развились данные нежелательные явления (фиг. 22А, 22В, 22С, 22D, 23А, 23В, 23С, 23D, 24А и 24В).

Таблица 8. Сравнение двойного слепого и открытого периодов времени прекращения сбора данных.

	Рипретиниб (N равняется 85) Двойное слепое прекращение сбора данных	Рипретиниб (N равняется 85) Открытое прекращение сбора данных
Выживаемость без прогрессирования согласно оценке посредством BICR		
Количество явлений (%)	51 (60)	64 (75)
Прогрессирование заболевания	46 (54)	58 (68)
Количество случаев смерти	5 (6)	6 (7)
Медианная PFS (месяцы) (95% CI)	6,3 (4,6, 6,9)	6,3 (4,6, 8,1)
Отношение рисков (95% CI)	0,15 (0,09, 0,25)	0,16 (0,10, 0,27)
р-значение	меньше 0,0001	меньше 0,0001*

Частота общего ответа при оценке посредством BICR		
Частота общего ответа (%)	9	12
(95% CI)	(4,2, 18)	(5,8, 20,6)
p-значение	0,0504	0,0156*
Общая выживаемость		
Количество случаев смерти (%)	26 (31)	38 (45)
Медианная OS (месяцы) (95% CI)	15 (12, 15)	Не достигнута (13, NE)
Отношение рисков (95% CI)/p-значение	0,36 (0,21, 0,62)/0,0004*	0,43 (0,26, 0,69)/0,0014*
Содержание		
Среднее значение в двойном слепом периоде (месяцы)	5,6	7,6

Пример 7. Исследования рипретиниба и соединения А с сильными ингибиторами СУРЗА

[000147] Совместное введение 150 мг рипретиниба QD с сильным ингибитором СУРЗА повышало содержание рипретиниба и его активного метаболита (соединения А), что может повышать риск возникновения нежелательных реакций. Совместное введение рипретиниба с итраконазолом (сильным ингибитором СУРЗА и также ингибитором Р-gp) повышало C_{max} рипретиниба на 36% и AUC_{0-inf} на 99% и также повышало AUC_{0-inf} соединения А на 99% без изменения его C_{max} .

Пример 8. Исследования рипретиниба с ингибитором протонной помпы.

[000148] Оценивали эффект ингибитора протонной помпы на содержание рипретиниба. Не наблюдалось клинически значимых различий в содержании в плазме крови рипретиниба и соединения А, если рипретиниб совместно вводили с пантопразолом, ингибитором протонной помпы. Хотя рипретиниб характеризуется рН-зависимой растворимостью, совместное введение 40 мг пантопразола QD со 150 мг рипретиниба QD не влияло на содержание рипретиниба.

Пример 9. Исследования эффекта приема пищи на содержание рипретиниба и соединения А.

[000149] Оценивали эффект завтрака с высоким содержанием жиров на содержание рипретиниба и соединения А. Пищевой продукт с высоким содержанием жиров состоял из примерно 150, 250 и 500-600 калорий белков, углеводов и жиров соответственно. После введения рипретиниба с пищевым продуктом с высоким содержанием жиров при дозе, составляющей 150 мг, AUC_{0-24h} и C_{max} рипретиниба были выше на 30% и 22% соответственно. Для метаболита соединения А AUC_{0-24h} и C_{max} были выше на 47% и 66%

соответственно. Эффект приема пищи не считается клинически значимым на основе анализа зависимости "содержание-ответ". Следовательно, рипретиниб можно принимать с пищей или без нее в примерно одно и то же время каждый день.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[000150] Различные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, будут очевидными для специалиста в данной области техники или он будет способен установить их с применением не более чем обычных экспериментов. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в объем нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 300 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

2. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 600 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где пациенту вводят 150 мг рипретиниба в сутки.

4. Способ по п. 2, где пациенту вводят 500 мг рипретиниба в сутки.

5. Способ по п. 1 или п. 2, где пациенту вводят 150 мг рипретиниба один раз в сутки.

6. Способ по п. 2, где пациенту вводят 150 мг рипретиниба два раза в сутки.

7. Способ по п. 2, где пациенту вводят 250 мг рипретиниба два раза в сутки.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где пациент ранее подвергался лечению только посредством введения иматиниба в качестве первой линии.

9. Способ по п. 8, где пациенту ранее не осуществляли введение средства терапии на основе сунитиниба в качестве второй линии и/или не осуществляли введение средства терапии на основе регорафениба в качестве третьей линии.

10. Способ по любому из пп.1-9, где пациент характеризуется неузловым опухолевым очагом, составляющим 1,0 см или больше по длинной оси или составляющим двойную толщину предметного стекла или больше по длинной оси, в течение 21 дня до введения первой дозы рипретиниба.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где введение рипретиниба представляет собой 42-дневный цикл, предусматривающий ежедневное введение рипретиниба без введения сунитиниба.

12. Способ по п. 11, где после по меньшей мере одного 42-дневного цикла пациент характеризуется выживаемостью без прогрессирования, измеренной с применением mRECIST v1.1.

13. Способ по п. 11 или п. 12, где пациент характеризуется значительной выживаемостью без прогрессирования по сравнению с ежедневным введением 50 мг сунитиниба в качестве второй линии в течение четырех недель, с последующими двумя неделями без ежедневных введений в течение 42-дневного цикла, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где опухоль содержит мутацию в экзоне 9 KIT, мутацию в экзоне 18 PDGFRA, мутацию в экзоне 12 PDGFRA или мутацию

активационной петли в экзоне 18 PDGFRA.

15. Способ по п. 14, где мутация представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где опухоль содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, выбранную из группы, состоящей из мутации активационной петли в экзоне 17 KIT, мутации активационной петли в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 13 KIT, мутации в экзоне 14 KIT, мутации в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 12 PDGFRA, мутации в экзоне 14 PDGFRA, мутации в экзоне 15 PDGFRA и мутации активационной петли в экзоне 18 PDGFRA.

17. Способ по п. 16, где мутация, приводящая к устойчивости к иматинибу, представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

18. Способ по п. 16 или п. 17, где опухоль содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, выбранную из группы, состоящей из мутации в экзоне 13 или 14 KIT, мутации в экзоне 14 или 15 PDGFRA, мутации активационной петли 17 или 18 KIT и мутации активационной петли 18 PDGFRA.

19. Способ по любому из пп. 15-18, где опухоль содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, в экзоне 17 KIT.

20. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 250 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба.

21. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 600 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба.

22. Способ по п. 20 или п. 21, где пациенту вводят 150 мг рипретиниба в сутки.

23. Способ по п. 21, где пациенту вводят 500 мг рипретиниба в сутки.

24. Способ по п. 20 или п. 21, где пациенту вводят 150 мг рипретиниба один раз в сутки.

25. Способ по п. 21, где пациенту вводят 150 мг рипретиниба два раза в сутки.

26. Способ по п. 21, где пациенту вводят 250 мг рипретиниба два раза в сутки.

27. Способ по любому из пп. 20-26, где пациент имеет по меньшей мере один поддающийся измерению опухолевый очаг согласно модифицированным RECIST версии 1.1 в течение 21 дня до введения первой дозы рипретиниба.

28. Способ по любому из пп. 20-27, где пациент характеризуется узловым

опухолевым очагом, составляющим 1,0 см или больше по длинной оси или составляющим двойную толщину предметного стекла или больше по длинной оси, в течение 21 дня до введения первой дозы рипретиниба.

29. Способ по любому из пп. 20-28, где опухоль содержит мутацию в экзоне 9 KIT, мутацию в экзоне 18 PDGFRA, мутацию в экзоне 12 PDGFRA или мутацию активационной петли в экзоне 18 PDGFRA.

30. Способ по п. 29, где мутация представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

31. Способ по любому из пп. 20-30, где опухоль содержит мутацию, приводящую к устойчивости к иматинибу, устойчивости к сунитинибу и/или устойчивости к регорафенибу, выбранную из группы, состоящей из мутации активационной петли в экзоне 17 KIT, мутации активационной петли в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 13 KIT, мутации в экзоне 14 KIT, мутации в экзоне 18 KIT, мутации в экзоне 12 PDGFRA, мутации в экзоне 14 PDGFRA, мутации в экзоне 15 PDGFRA и мутации активационной петли в экзоне 18 PDGFRA.

32. Способ по п. 31, где мутация, приводящая к устойчивости, представляет собой мутацию D842V в PDGFRA.

33. Способ по п. 31 или п. 32, где опухоль содержит мутацию, приводящую к устойчивости к лекарственному средству, выбранную из группы, состоящей из мутации в экзоне 13 или 14 KIT, мутации в экзоне 14 или 15 PDGFRA, мутации активационной петли 17 или 18 KIT и мутации активационной петли 18 PDGFRA.

34. Способ по любому из пп. 20-33, где опухоль содержит мутацию, приводящую к устойчивости к лекарственному средству, в экзоне 17 KIT.

35. Способ по любому из пп. 20-34, где введение рипретиниба представляет собой 42-дневный цикл, предусматривающий ежедневное введение рипретиниба без введения сунитиниба.

36. Способ по п. 35, где после по меньшей мере одного 42-дневного цикла пациент характеризуется выживаемостью без прогрессирования, измеренной с применением mRECIST v1.1.

37. Способ по любому из пп. 20-36, где пациент характеризуется по меньшей мере 5- или 6-месячной выживаемостью без прогрессирования по сравнению с плацебо через по меньшей мере 4 недели ежедневного введения рипретиниба.

38. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту одной или более таблеток, содержащих рипретиниб, в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

39. Способ по п. 38, где пациенту вводят три таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки.

40. Способ по п. 38, где пациенту вводят две таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба, один раз в сутки.

41. Способ по п. 38, где пациенту вводят одну таблетку, содержащую 50 мг рипретиниба, один раз в сутки.

42. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту одной или более таблеток, содержащих рипретиниб, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью, или где пациент характеризуется задокументированной непереносимостью одного или более из иматиниба, сунитиниба и/или регорафениба.

43. Способ по п. 42, где пациенту один раз в сутки вводят три таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба.

44. Способ по п. 42, где пациенту один раз в сутки вводят две таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба.

45. Способ по п. 42, где пациенту вводят одну таблетку, содержащую 50 мг рипретиниба, один раз в сутки.

46. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту от 100 мг до 600 мг рипретиниба в сутки, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы перед введением рипретиниба.

47. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы перед введением рипретиниба.

48. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий ежедневное пероральное введение пациенту одной или более таблеток, каждая из которых содержит рипретиниб, например, таблеток, каждая из которых содержит от 50 мг до 100 мг рипретиниба, где пациенту ранее вводили по меньшей мере два ингибитора тирозинкиназы перед введением рипретиниба.

49. Способ по п. 48, где пациенту один раз в сутки вводят три таблетки, каждая из которых содержит 50 мг рипретиниба.

50. Способ по любому из пп. 46-49, где пациенту ранее вводили два разных ингибитора тирозинкиназы, каждый из которых выбран из группы, состоящей из иматиниба, сунитиниба, регорафениба, лапатиниба, gefitinibi, эрлотиниба, ваталаниба, креноланиба и их фармацевтически приемлемых солей.

51. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки, где пациенту ранее вводили три или более ингибиторов киназы перед введением рипретиниба.

52. Способ по п. 51, где через по меньшей мере 4 недели ежедневного введения

рипретиниба пациент характеризуется по меньшей мере 5-месячной выживаемостью без прогрессирования, измеренной с применением mRECIST v1.1.

53. Способ по п. 51 или п. 52, где пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз в сутки предусматривает введение пациенту трех таблеток, при этом каждая таблетка содержит 50 мг рипретиниба.

54. Способ по любому из пп. 51-53, где один из трех или более ингибиторов киназы представляет собой иматиниб.

55. Способ по любому из пп. 51-54, где пациенту ранее вводили иматиниб, сунитиниб и регорафениб.

56. Способ по любому из пп. 51-55, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

57. Способ по любому из пп. 51-55, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

58. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после введения иматиниба в качестве первой линии, введения сунитиниба в качестве второй линии и введения регорафениба в качестве третьей линии, или пациент характеризовался их непереносимостью.

59. Способ по п. 58, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

60. Способ по п. 58, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-

подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

61. Способ лечения пациента, страдающего желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 150 мг рипретиниба один раз или два раза в сутки, где опухоль у пациента прогрессировала после предыдущего введения иматиниба в качестве первой линии, или пациент характеризовался его непереносимостью.

62. Способ по 61, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

63. Способ по любому из пп. 3-20, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

64. Способ по любому из пп. 3-20, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

65. Способ по любому из пп. 3-20, где если пациент страдает нежелательным нарушением степени 3, выбранным из артралгии или миалгии, после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока нежелательное явление у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

66. Способ по любому из пп. 3-20, где если пациент страдает гипертензией степени 3 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока кровяное давление у пациента не станет контролируемым, и, если кровяное давление у пациента характеризуется степенью 1 или меньше, введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или, если кровяное давление у пациента характеризуется степенью больше 1, введение 100 мг в сутки рипретиниба.

67. Способ достижения по меньшей мере 5-месячной выживаемости без прогрессирования, определенной с помощью mRECIST 1.1, у пациента с желудочно-кишечной стромальной опухолью поздней стадии, включающий пероральное введение пациенту 100, 150, 200 или 300 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 28 дней.

68. Способ по п. 67, где пациенту вводили по меньшей мере один предыдущий ингибитор киназы.

69. Способ по пп. 67-68, где пациенту вводили по меньшей мере три предыдущих ингибитора киназы.

70. Способ по п. 68 или п. 69, где по меньшей мере один предыдущий ингибитор киназы представляет собой иматиниб.

71. Способ по любому из пп. 67-70, включающий пероральное введение пациенту 100, 150 или 200 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки в течение по меньшей мере 4 месяцев.

72. Способ лечения пациента, страдающего синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3, при введении 150 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки, включающий прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

73. Способ лечения пациента, страдающего синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения 150 мг рипретиниба один раз в сутки или два раза в сутки, включающий а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг рипретиниба в сутки в течение по меньшей мере 28 дней.

74. Способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, где пациента подвергают лечению одновременно с введением ингибитора СYP3A4, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, и где после введения рипретиниба и ингибитора СYP3A4 обеспечивается увеличение площади под кривой зависимости концентрации рипретиниба в плазме крови от времени (AUC_{0-inf}), составляющее 80% или больше, у пациента по сравнению с введением рипретиниба без одновременного лечения с помощью ингибитора СYP3A4 и, следовательно, пациент подвергается более высокому риску нежелательного явления, и более частый мониторинг пациента по сравнению с пациентом, которого не подвергают лечению с помощью ингибитора СYP3A4, в отношении нежелательного явления.

75. Способ по п. 74, где если пациент страдает нежелательным явлением, представляющим собой синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 3, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба в течение по меньшей мере 7 дней или до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше, затем введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

76. Способ по п. 75, где если пациент страдает синдромом ладонно-подошвенной эритродизестезии степени 2 после введения рипретиниба, то способ дополнительно включает: а) прекращение введения рипретиниба до тех пор, пока синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациента не будет характеризоваться степенью 1 или меньше или исходным уровнем; б) если пациент выздоравливает от синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии в течение 7 дней после прекращения введения, то введение пациенту 150 мг в сутки рипретиниба, или с) если пациент не выздоровел, то введение пациенту 100 мг в сутки рипретиниба в течение по меньшей мере 28 дней.

77. Способ по любому из пп. 74-76, где ингибитор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из итраконазола, кетоконазола, кларитромицина и индинавира.

78. Способ по любому из пп. 74-77, где ингибитор СУР3А4 представляет собой итраконазол.

79. Способ по любому из пп. 74-78, где пациенту ранее вводили один или более ингибиторов тирозинкиназы, каждый из которых выбран из группы, состоящей из иматиниба, сунитиниба, регорафениба, лапатиниба, gefitinibi, эрлотиниба, ваталаниба, креноланиба и их фармацевтически приемлемых солей.

80. Способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, где пациента подвергают лечению одновременно с введением ингибитора протонной помпы, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза в сутки, и где после введения рипретиниба и ингибитора протонной помпы не обеспечивается клинически значимого различия по содержанию рипретиниба в плазме крови у пациента по сравнению с введением рипретиниба без одновременного лечения с помощью ингибитора протонной помпы.

81. Способ по п. 80, где ингибитор протонной помпы выбран из группы, состоящей из пантопразола, омепразола, лансопразола, рабепразола, эзомепразола и декслансопразола.

82. Способ по п. 80 или п. 81, где ингибитор протонной помпы представляет собой пантопризол.

83. Способ по любому из пп. 80-82, где пациента подвергают лечению одновременно с введением 40 мг ингибитора протонной помпы один раз в сутки.

84. Способ лечения желудочно-кишечной стромальной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает пероральное введение пациенту 100 мг или 150 мг рипретиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз или два раза

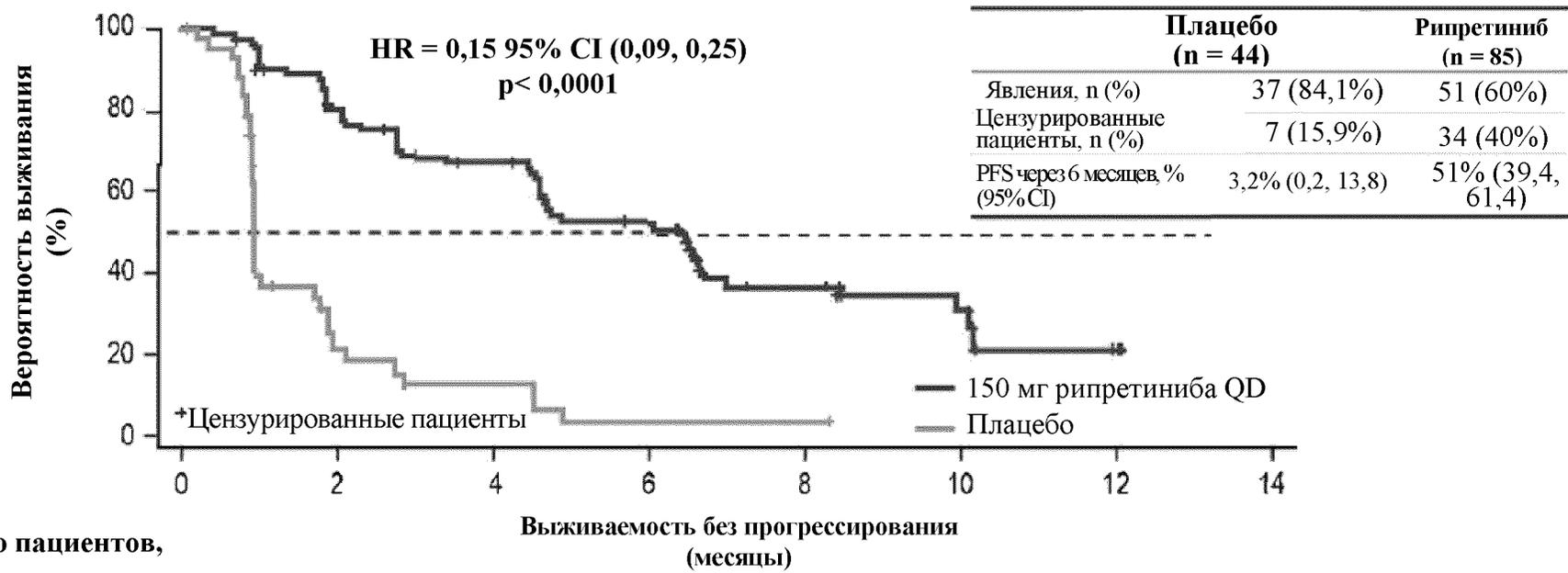
в сутки, где рипретиниб вводят пациенту с пищей или без пищи.

85. Способ по п. 83, где пища предусматривает продукт питания с высоким содержанием жиров.

По доверенности

Фиг. 1

Медианная PFS через 6,3 месяца по сравнению с 1 месяцем*

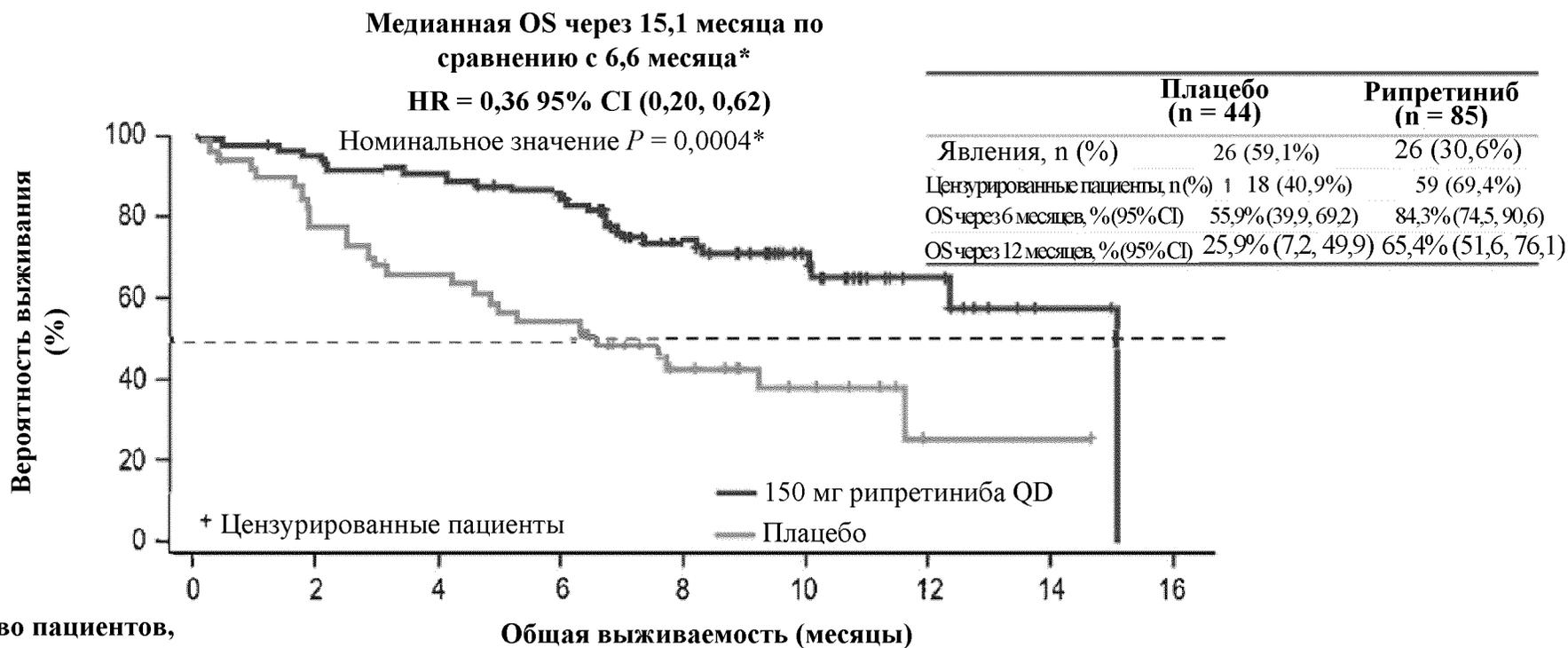


Количество пациентов, подвергающихся риску:

150 мг рипретиниба QD	85	64	52	37	18	8	1	0
Плацебо	44	7	4	1	1	0		

*Двойной слепой период.

Фиг. 2

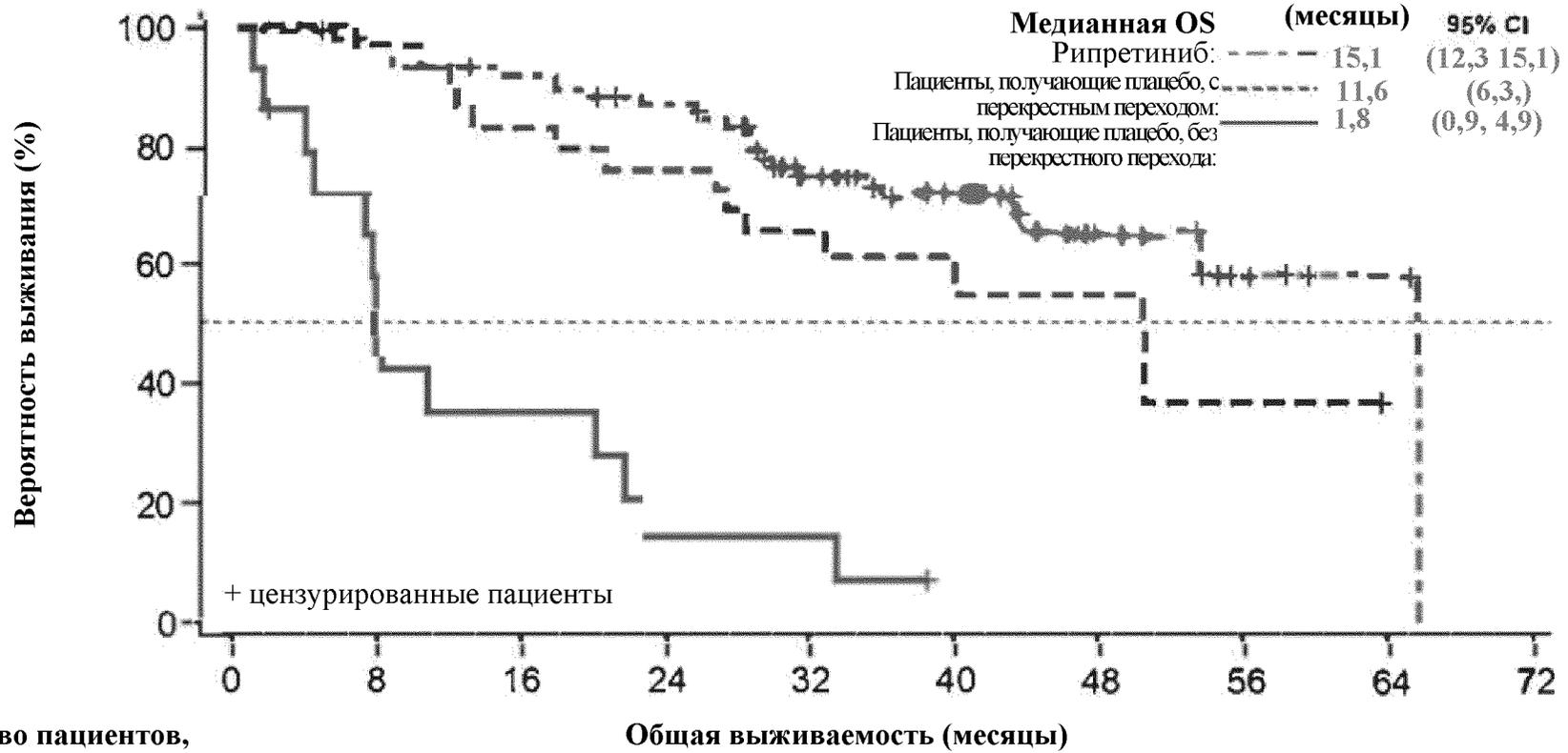


Количество пациентов, подвергающихся риску:

150 мг рипретиниба QD	85	81	76	67	42	24	10	2	0
Плацебо	44	34	29	24	14	8	1	1	0

*Из-за иерархических процедур тестирования конечных точек конечная точка OS не могла быть формально протестирована, поскольку ORR не была статистически значимой.

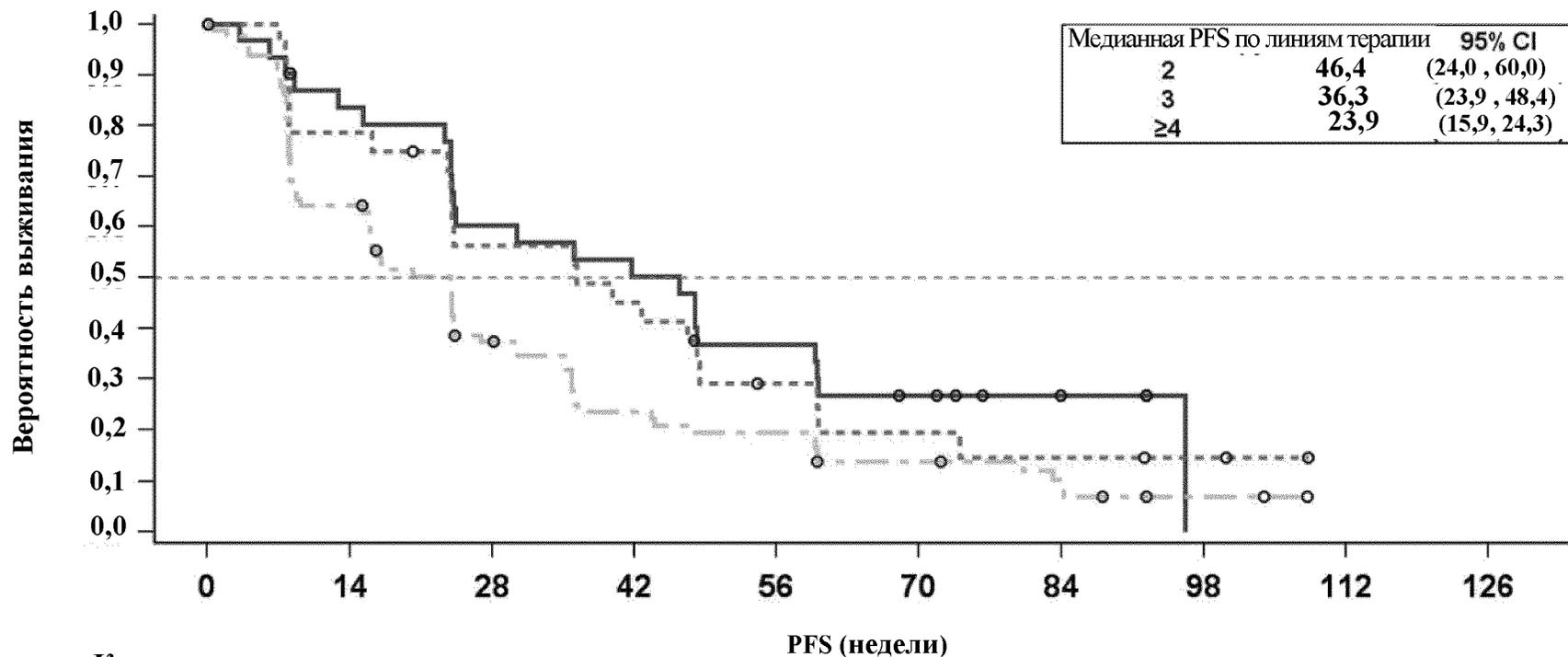
Фиг. 3



Количество пациентов, подвергающихся риску:

	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72
Рипретиниб	85	81	76	70	47	35	14	5	2	0
Пациенты, получающие плацебо, с перекрестным переходом	29	28	24	22	15	10	5	1	0	
Пациенты, получающие плацебо, без перекрестного перехода	15	6	5	2	2	0				

Фиг. 4



4/35

Количество пациентов в группе риска:

Линии терапии: — 2 - - - 3 ≥4

2	n=31	25	18	15	11	7	3	0	0	0
3	n=28	22	15	12	6	4	3	2	0	0
≥4	n=83	52	28	17	14	9	6	2	0	0

5A

Мы хотели бы узнать, насколько хорошим или плохим является состояние вашего здоровья СЕГОДНЯ.

Эта шкала пронумерована от 0 до 100.

100 означает наилучшее состояние здоровья, которое можно представить. 0 означает наихудшее состояние здоровья, которое можно представить.

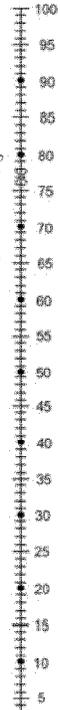
Поставьте крестик на шкале, чтобы указать, каково состояние вашего здоровья СЕГОДНЯ.

Теперь, пожалуйста, напишите число, отмеченное вами на шкале, в поле ниже

Ваше здоровье сегодня =

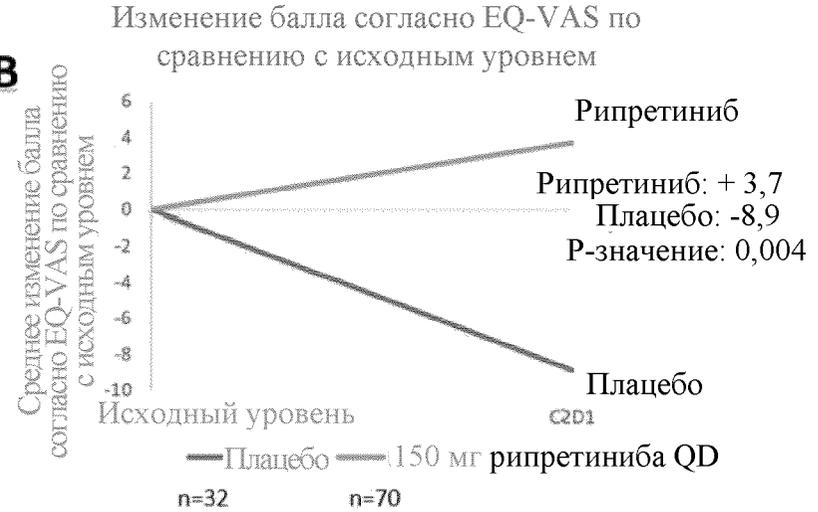
Наилучшее состояние здоровья, которое можно представить

Например, этот ответ должен быть закодирован как 77



Фиг. 5

5B



5C

Лечение	Изменение по сравнению с исходным уровнем	Процентная доля пациентов
Рипретиниб	Улучшение и отсутствие изменений	67
	Ухудшение больше MCID	33
Плацебо	Улучшение и отсутствие изменений	41
	Ухудшение больше MCID	59

Фиг. 6

6A EORTC QLQ-C30 (версия 3)

Нас интересуют некоторые сведения о вас и о вашем здоровье. Пожалуйста, ответьте на все вопросы самостоятельно, обведя кружком число, которое больше всего вам подходит. Нет «правильных» или «неправильных» ответов. Предоставленная вами информация останется строго конфиденциальной.

Пожалуйста, напишите свои инициалы: _____
 Дата вашего рождения (день, месяц, год): _____
 Сегодняшняя дата (день, месяц, год): _____

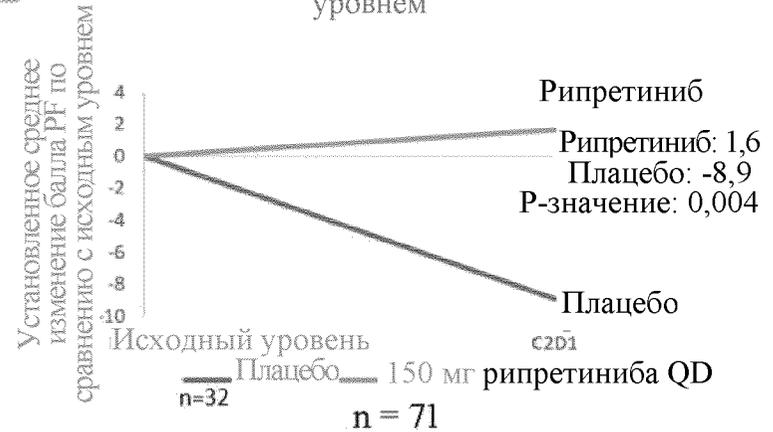
	Вовсе нет	Немного	Существенно	Очень сильно
1. Вы испытываете какие-либо затруднения при деятельности, требующей усилий, например при переносе тяжелой сумки для покупок или чемодана?	1	2	3	4
2. Вы испытываете какие-либо затруднения при длительной прогулке?	1	2	3	4
3. Вы испытываете какие-либо затруднения при короткой прогулке на улице или в доме?	1	2	3	4
4. Вам нужно оставаться в постели или в кресле в течение дня?	1	2	3	4
5. Нужна ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, мытье или пользовании туалетом?	1	2	3	4

Эти баллы конвертируются в шкалу в диапазоне от 0 до 100. Чем больше значение, тем лучше, и чем ниже значение, тем хуже.

Вопросы о физическом функционировании

6B

Изменение балла физического функционирования по сравнению с исходным уровнем



6C

Лечение	Изменение по сравнению с исходным уровнем	Процентная доля пациентов
Рипретиниб	Улучшение и отсутствие изменений	68
	Ухудшение больше MCID	32
Плацебо	Улучшение и отсутствие изменений	44
	Ухудшение больше MCID	56

Фиг. 7

7A Вопросы о ролевом функционировании

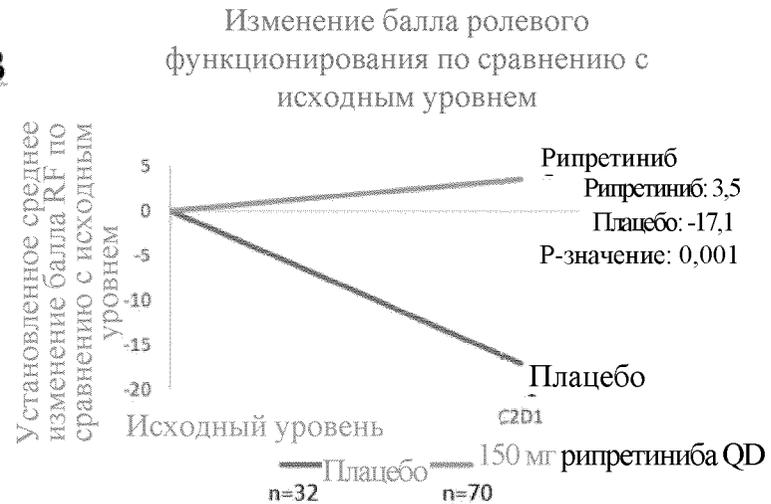
В течение последней недели:

6. Были ли вы ограничены в выполнении вашей работы или другой повседневной активности?
 7. Были ли вы ограничены в занятиях своим хобби или другими видами досуга?

	Вовсе нет	Немного	Существенно	Очень сильно
6. Были ли вы ограничены в выполнении вашей работы или другой повседневной активности?	1	2	3	4
7. Были ли вы ограничены в занятиях своим хобби или другими видами досуга?	1	2	3	4

Эти баллы конвертируются в шкалу в диапазоне от 0 до 100. Чем больше значение, тем лучше, и чем ниже значение, тем хуже.

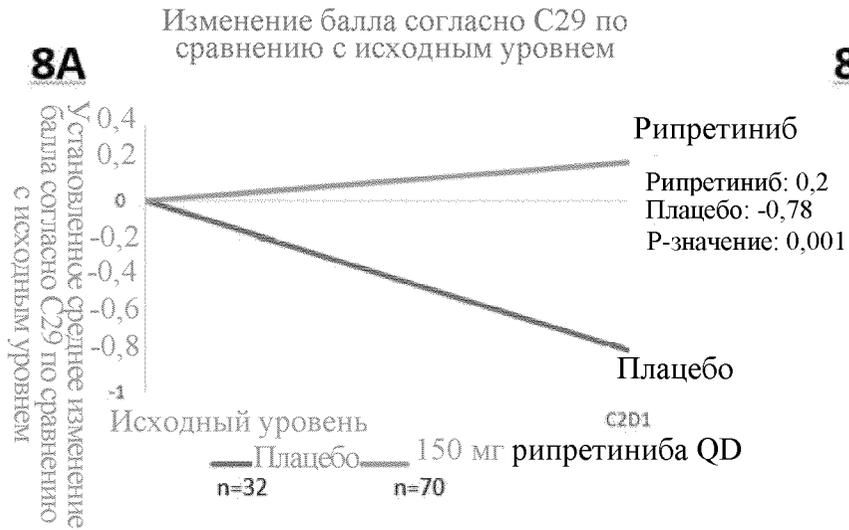
7B



7C

Лечение	Изменение по сравнению с исходным уровнем	Процентная доля пациентов
Рисперитиниб	Улучшение и отсутствие изменений	77
	Ухудшение больше MCID	23
Плацебо	Улучшение и отсутствие изменений	50
	Ухудшение больше MCID	50

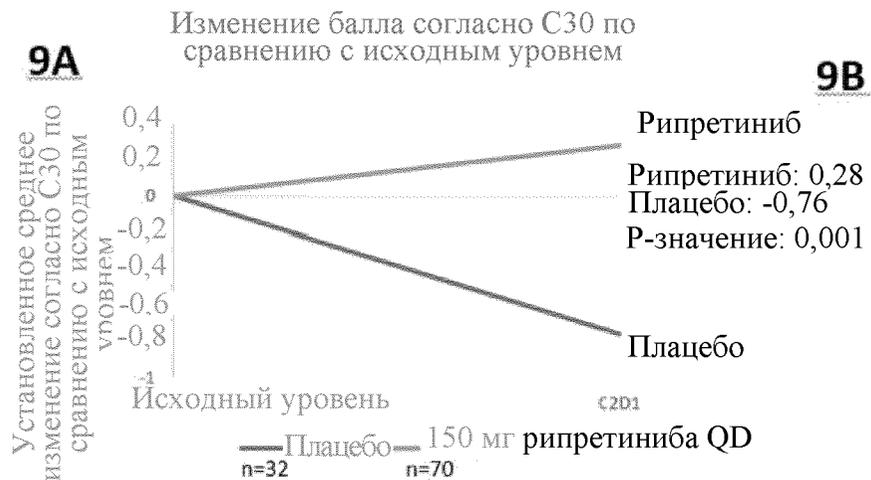
Фиг. 8



8B

Лечение	Изменение по сравнению с исходным уровнем	Процентная доля пациентов
Рипретиниб	Улучшение и отсутствие изменений	74
	Ухудшение больше MCID	26
Плацебо	Улучшение и отсутствие изменений	47
	Ухудшение больше MCID	53

Фиг. 9

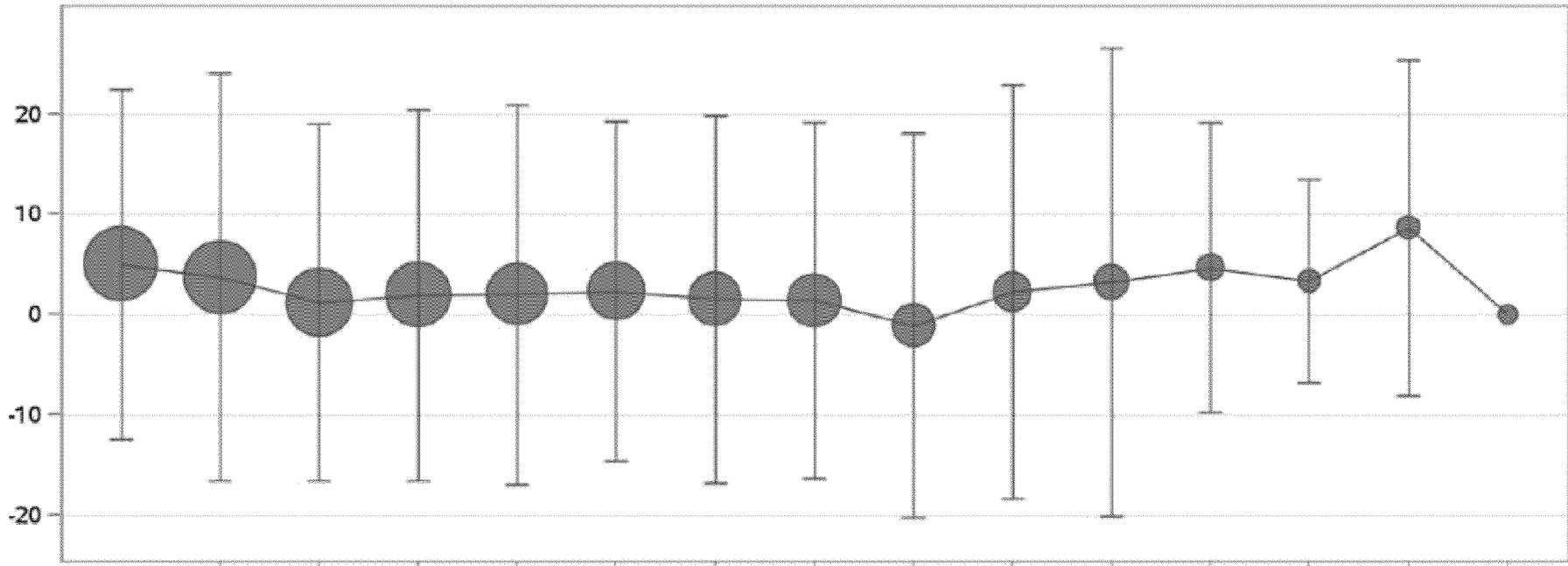


Лечение	Изменение по сравнению с исходным уровнем	Процентная доля пациентов
Рипретиниб	Улучшение и отсутствие изменений	79
	Ухудшение больше MCID	21
Плацебо	Улучшение и отсутствие изменений	59
	Ухудшение больше MCID	41

Фиг. 10

VAS

Изменение по сравнению с исходным уровнем (среднее значение \pm SD)

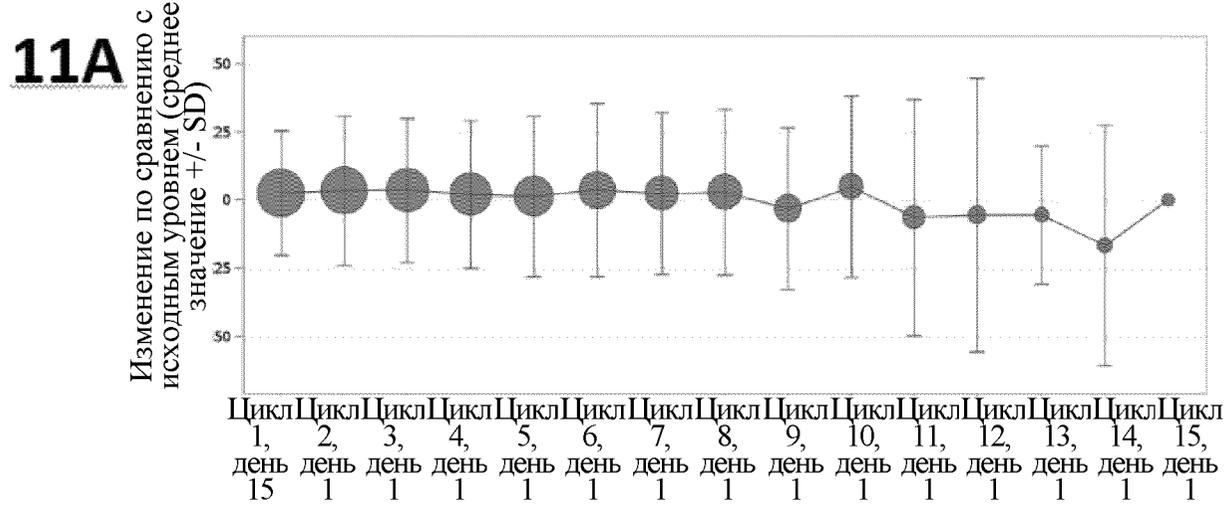


Цикл 1, день 15 Цикл 2, день 1 Цикл 3, день 1 Цикл 4, день 1 Цикл 5, день 1 Цикл 6, день 1 Цикл 7, день 1 Цикл 8, день 1 Цикл 9, день 1 Цикл 10, день 1 Цикл 11, день 1 Цикл 12, день 1 Цикл 13, день 1 Цикл 14, день 1 Цикл 15, день 1

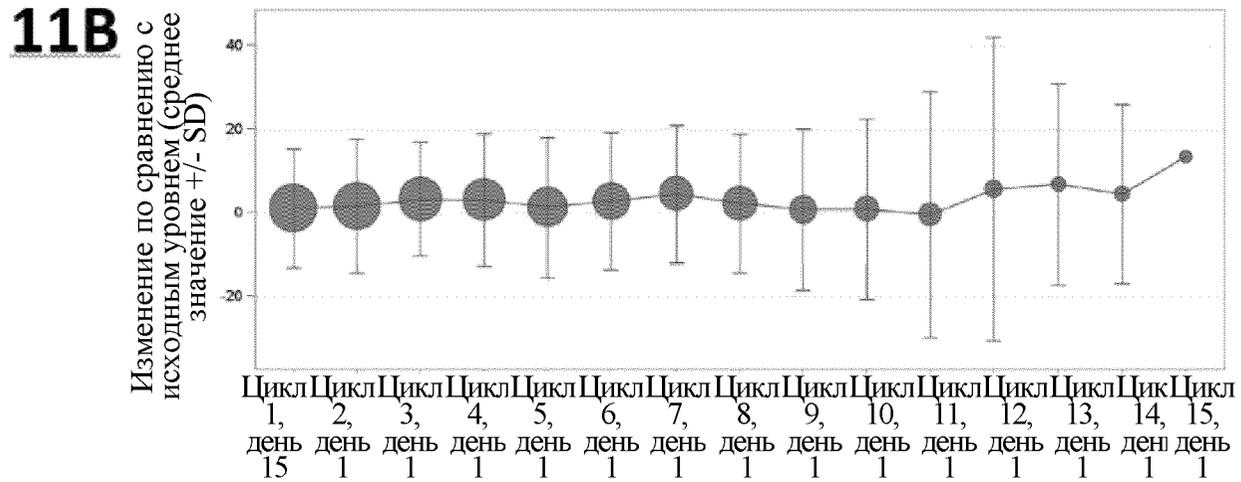
10/35

Фиг. 11

Рольное функционирование



Физическое функционирование

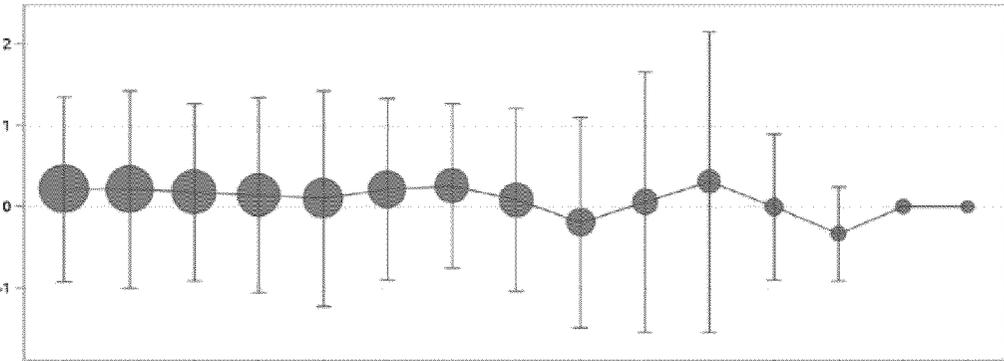


Фиг. 12

Общее состояние здоровья (вопрос С29)

12A

Изменение по сравнению с исходным уровнем (среднее значение +/- SD)

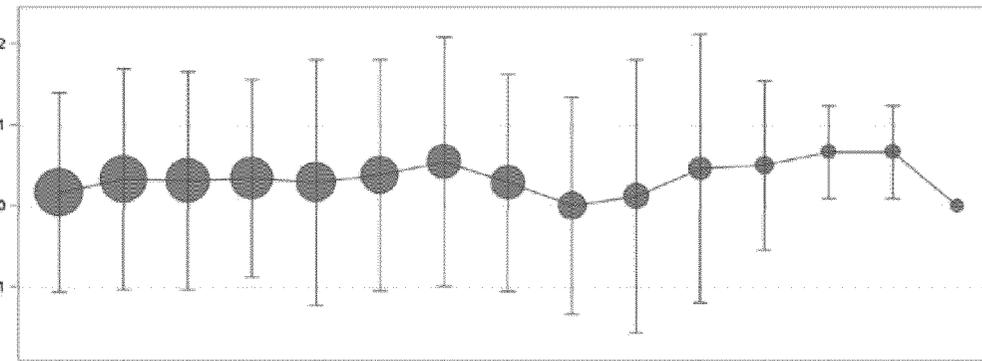


Цикл 1, день 15
Цикл 2, день 1
Цикл 3, день 1
Цикл 4, день 1
Цикл 5, день 1
Цикл 6, день 1
Цикл 7, день 1
Цикл 8, день 1
Цикл 9, день 1
Цикл 10, день 1
Цикл 11, день 1
Цикл 12, день 1
Цикл 13, день 1
Цикл 14, день 1
Цикл 15, день 1

Качество жизни (вопрос С30)

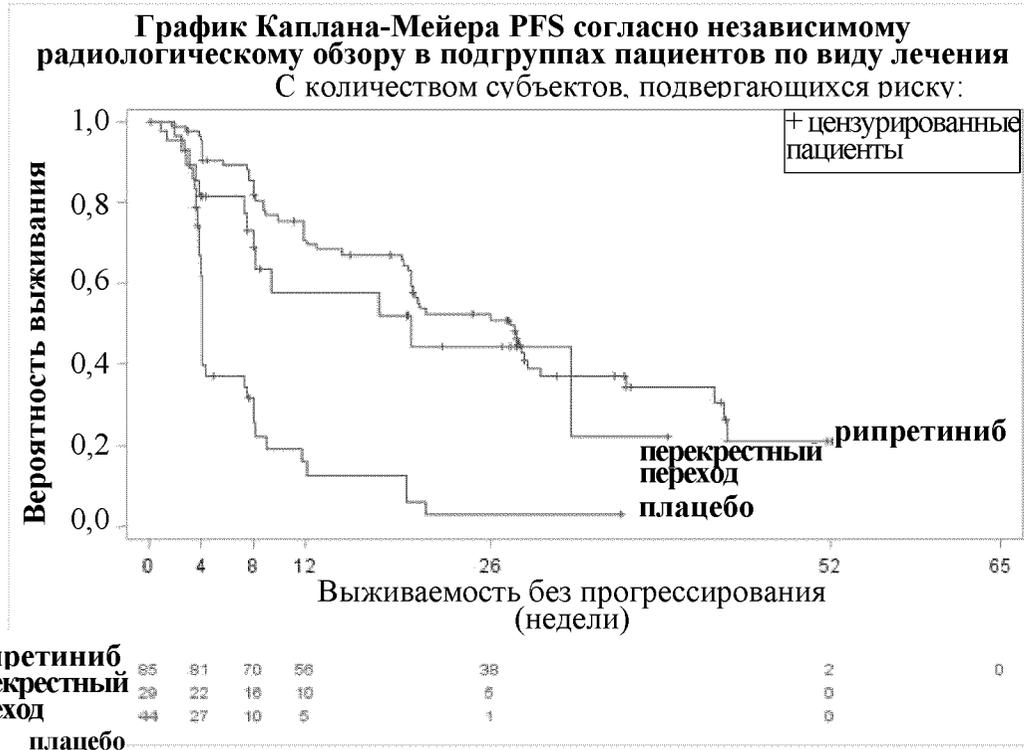
12B

Изменение по сравнению с исходным уровнем (среднее значение +/- SD)



Цикл 1, день 15
Цикл 2, день 1
Цикл 3, день 1
Цикл 4, день 1
Цикл 5, день 1
Цикл 6, день 1
Цикл 7, день 1
Цикл 8, день 1
Цикл 9, день 1
Цикл 10, день 1
Цикл 11, день 1
Цикл 12, день 1
Цикл 13, день 1
Цикл 14, день 1
Цикл 15, день 1

Фиг. 13



	Плацебо (n = 44)	Плацебо/рипретиниб (N = 29)	Рипретиниб (N = 85)
Явления n (%)	37 (84,1)	13 (44,8)	51 (60,0)
Цензурированные пац n (%)	7 (15,9)	16 (55,1)	34 (40,0)
Медианная PFS (недели)	4,1	20,0	27,6
% (95% CI)	(4,0, 7,3)	(8,0, NE)	(20,0, 29,9)

*NE означает «не поддается оценке»

Фиг. 14

График Каплана-Мейера **выживаемости без прогрессирования** на основании BICR в **двойном слепом** периоде лечения для пациентов, рандомизированных в группу, принимающую 150 мг QD, с дальнейшим повышением дозы до 150 мг BID

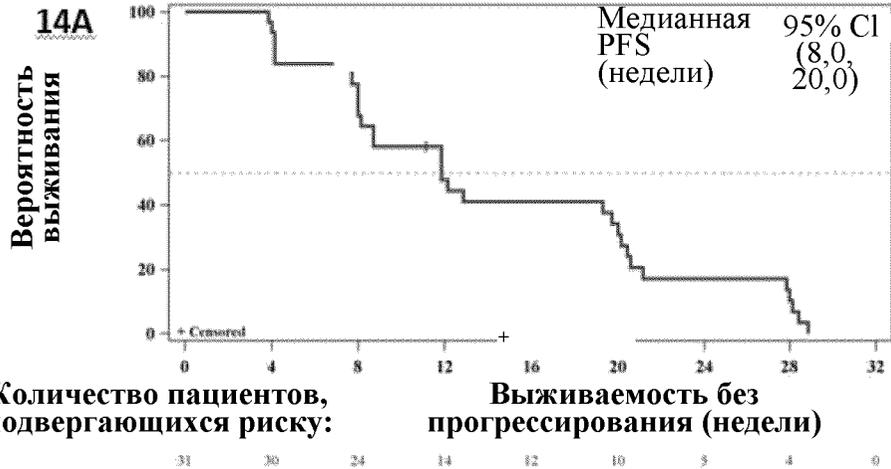
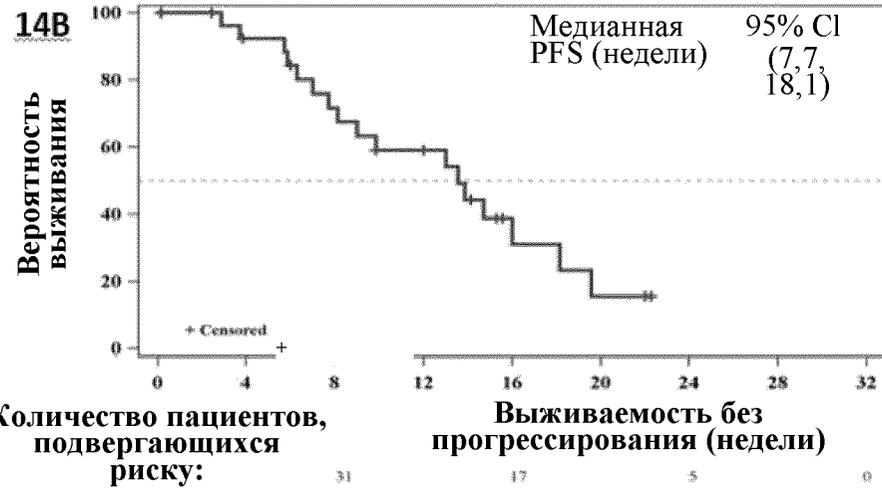


График Каплана-Мейера **выживаемости без прогрессирования** на основании BICR в **открытом** периоде лечения для пациентов, рандомизированных в группу, принимающую 150 мг QD, с дальнейшим повышением дозы до 150 мг BID



14C

	Повышение дозы до 150 мг BID (N = 31)
Явления, n (%)	17 (54,8)
Цензурированные пациенты, n (%)	14 (45,2)
Медианная PFS (недели) % (95% CI)	13,6 (7,7, 18,1)

Фиг. 15

Ген	ID	Группа	PFS (недели)	Цензурирова	Мутация
Дикий тип	1	DCC-2618 150 мг QD	11,1429	Да	Отсутствует
Дикий тип	2	DCC-2618 150 мг QD	52,1429	Да	SDHC/TP53
Дикий тип	3	DCC-2618 150 мг QD	24,7143	Да	Отсутствует
Дикий тип	4	DCC-2618 150 мг QD	8,7143	Нет	SDHA/ATRX
Дикий тип	5	DCC-2618 150 мг QD	36,4286	Да	KRAS
Дикий тип	6	DCC-2618 150 мг QD	8,7143	Нет	Амплификация MCL1
Дикий тип	7	DCC-2618 150 мг QD	26	Нет	NF1
Дикий тип	8	Плацебо	4	Нет	CDKN2A/CDKN2B/PTEN I
Дикий тип	9	Плацебо	36	Да	SDHA/TP53
Дикий тип	10	Плацебо	9	Нет	NF1

Фиг. 16

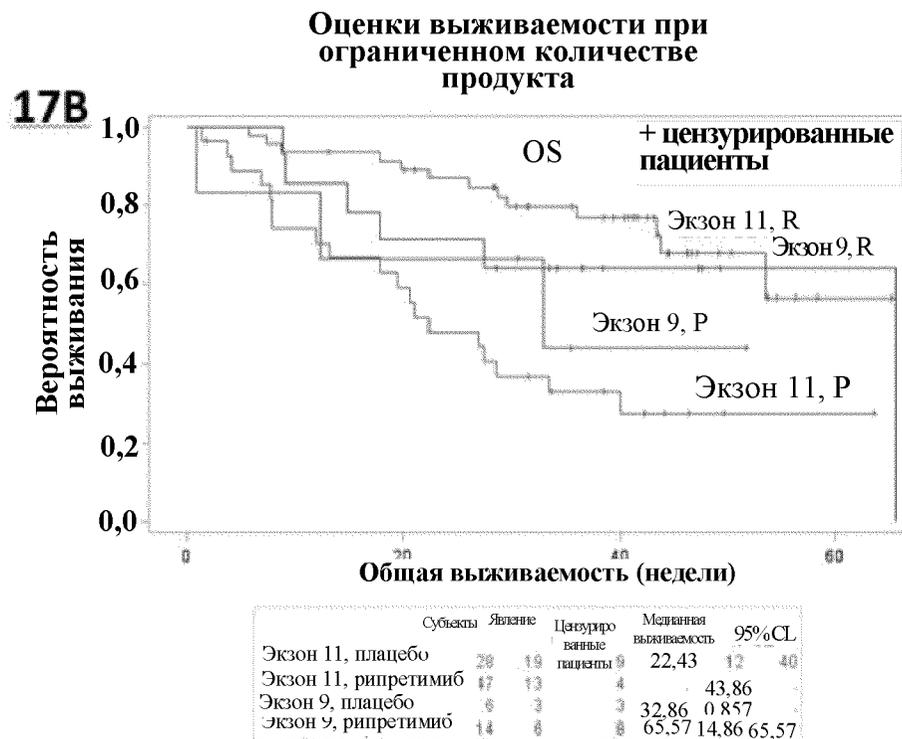
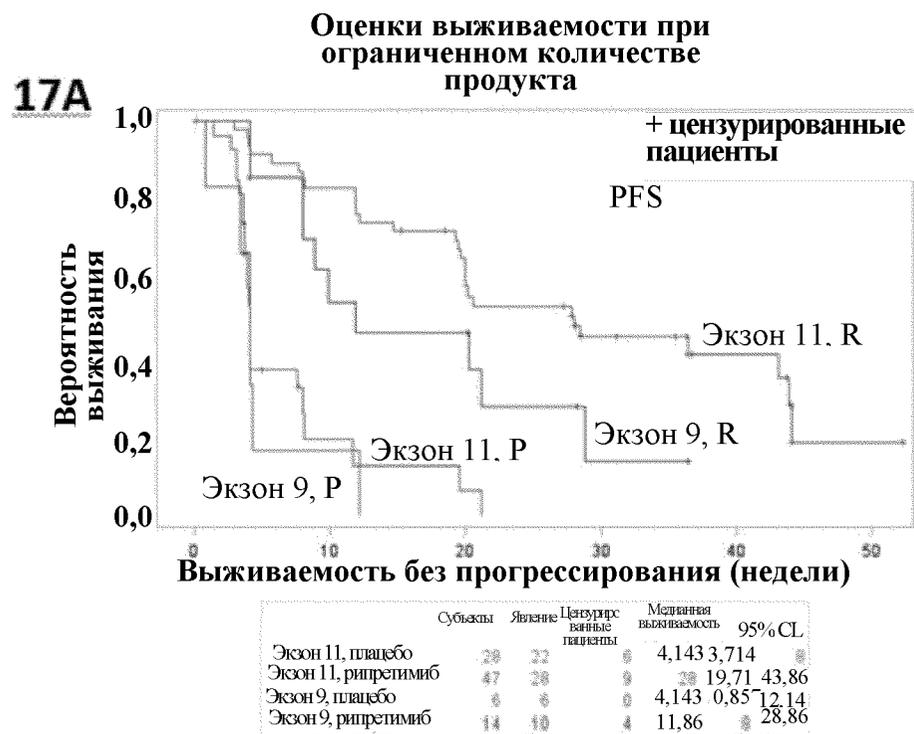


Экзон 11, плацебо	Субъекты	Явления	Цензурированные пациенты	Медианная выживаемость	95% CI
Экзон 11, рипретимиб	28	22	6	4,143	3,714
Экзон, отличный от экзона 11, плацебо	47	28	19	28	19,71 43,86
Экзон, отличный от экзона 11, рипретимиб	16	15	1	4,143	4 8
Экзон 11, плацебо	38	23	15	26	9,857 28,86



Экзон 11, плацебо	Субъекты	Явления	Цензурированные пациенты	Медианная выживаемость	95% CI
Экзон 11, рипретимиб	28	19	9	22,43	12 40
Экзон, отличный от экзона 11, плацебо	47	13	34	50,43	10,43 43,86
Экзон, отличный от экзона 11, рипретимиб	38	13	25	65,57	35,57 65,57

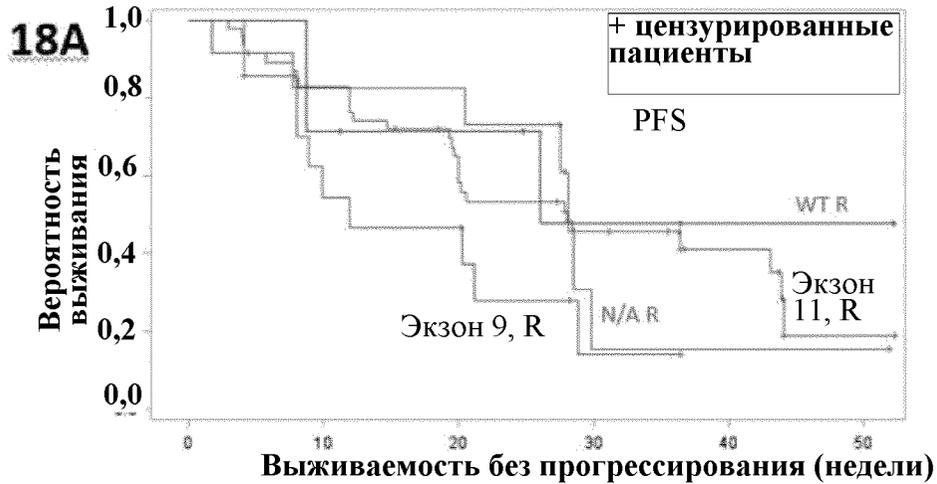
Фиг. 17



17/35

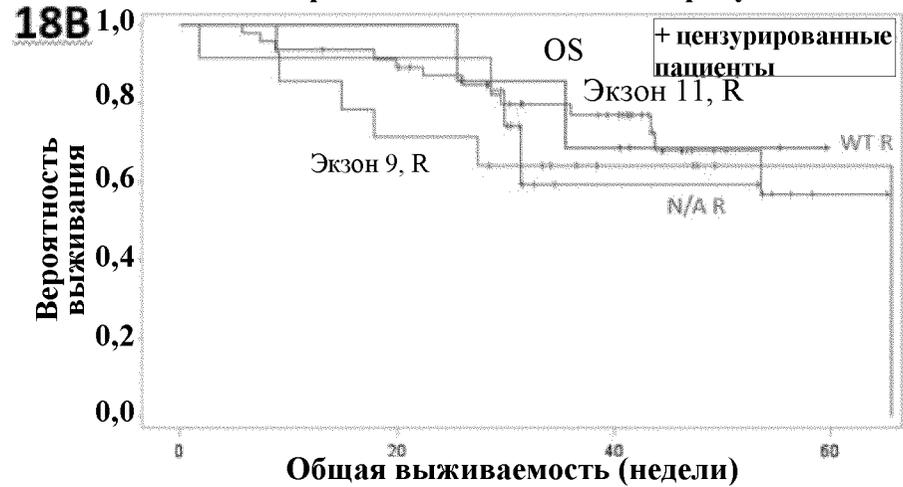
Фиг. 18

Оценки выживаемости при ограниченном количестве продукта



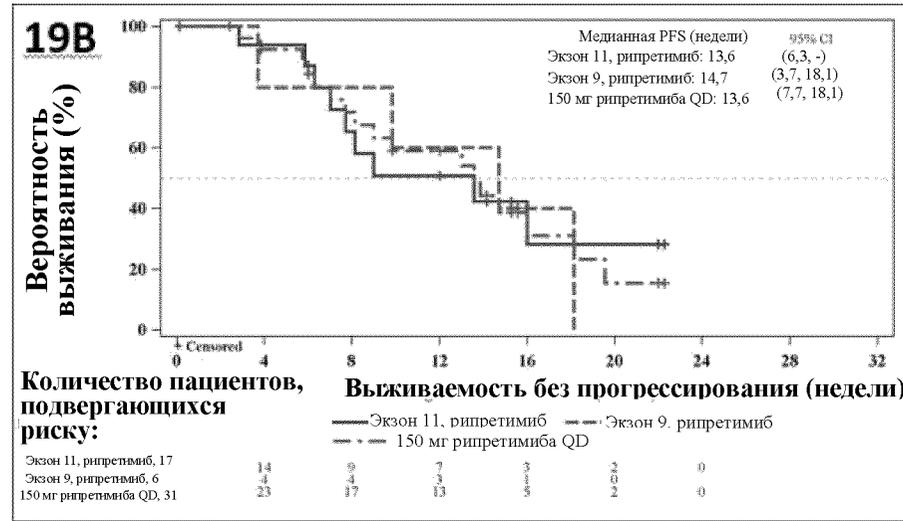
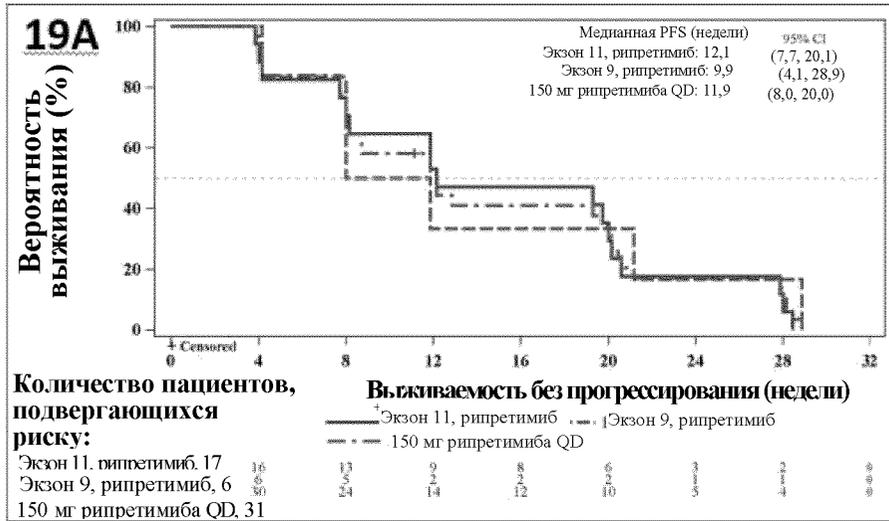
Экзон 11, рипретимиб	Субъекты	Явления	Цензурированные пациенты	Медианная выживаемость	95% CL
Экзон 9, рипретимиб	47	26	9	11,86	19,71 / 43,86
Отсутствие пользы от рипретимиба	14	10	4	28,14	7,71 / 29,86
WT, рипретимиб	7	3	4	26,87	14

Оценки выживаемости при ограниченном количестве продукта



Экзон 11, рипретимиб	Субъекты	Явления	Цензурированные пациенты	Медианная выживаемость	95% CL
Экзон 9, рипретимиб	47	13	14	43,86	65,57 / 14,86
Отсутствие пользы от рипретимиба	14	6	8	28,71	25,57
WT, рипретимиб	7	2	5	25,57	

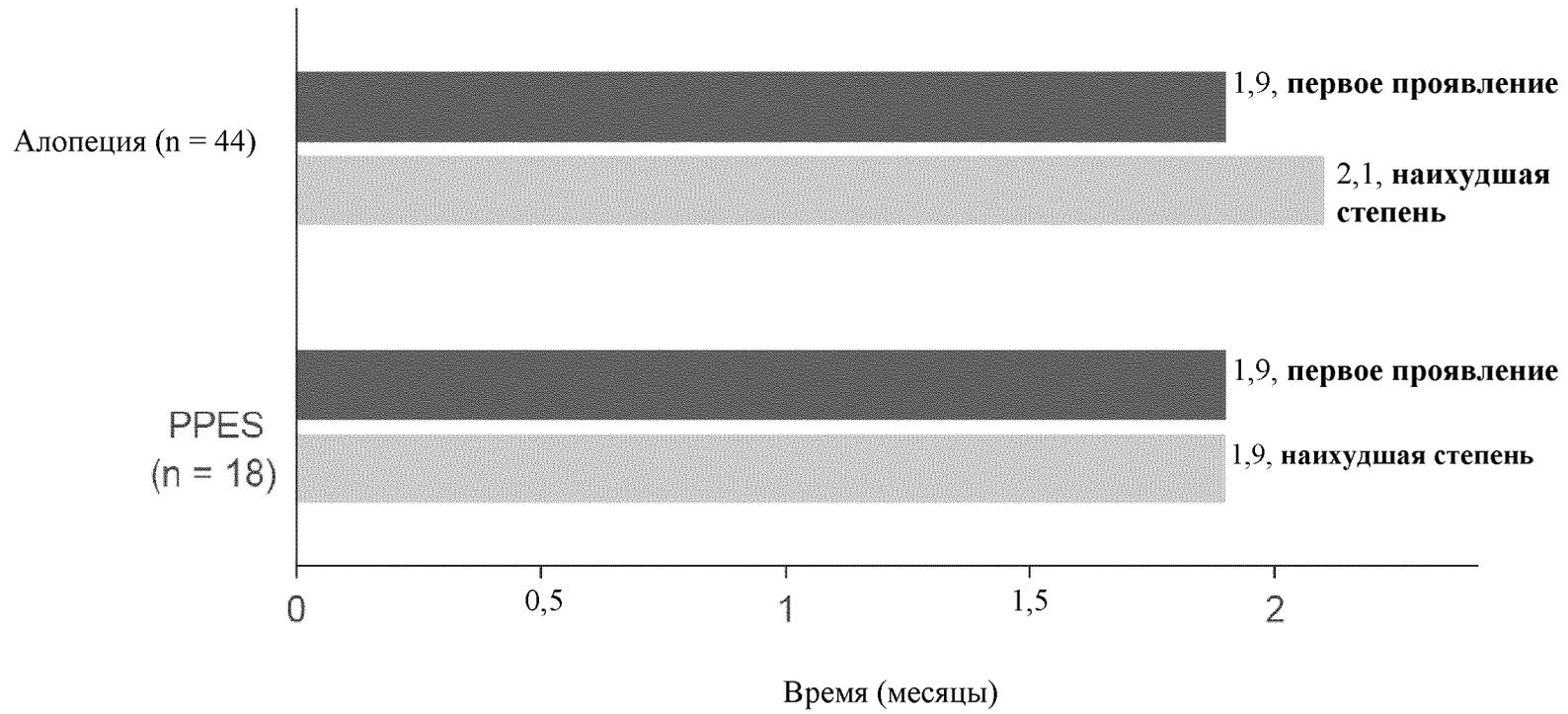
Фиг. 19



Фиг. 20

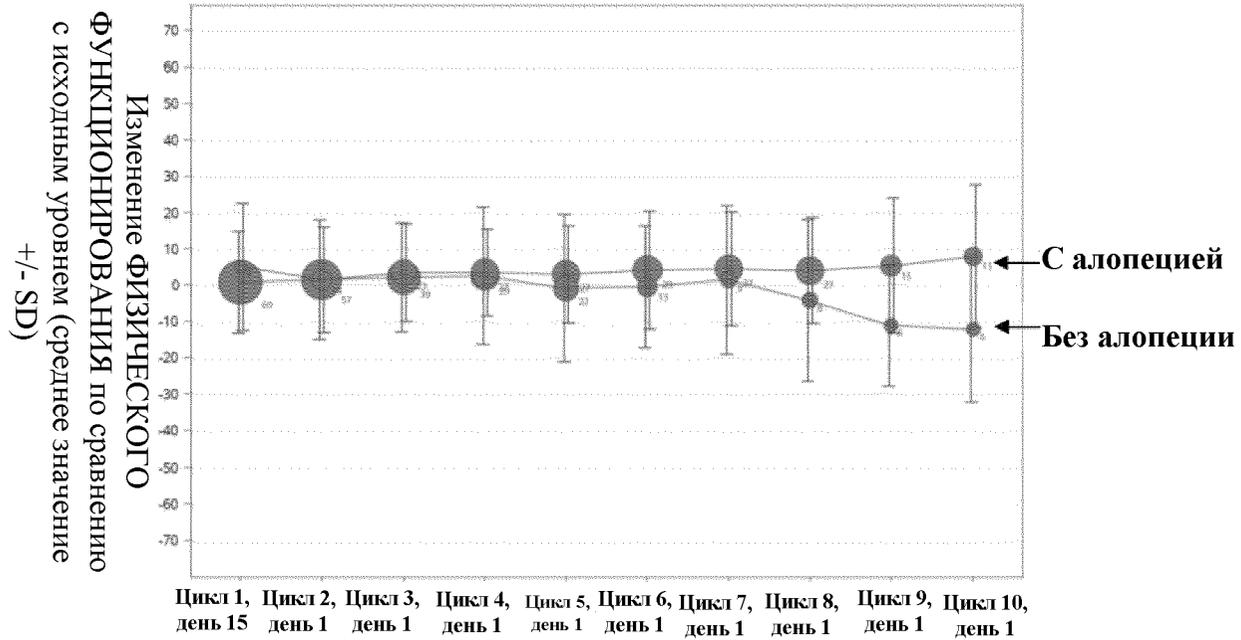
Ген	ID субъекта	Группа	PFS (недели)	Цензурированные пациенты?
Другие экзоны KIT	11	DCC-2618 150 мг QD	3,0	Да
Другие экзоны KIT	12	DCC-2618 150 мг QD	12,9	Нет
Другие экзоны KIT	13	Плацебо	3,9	Нет
Другие экзоны KIT	14	Плацебо	7,3	Нет
PDGFRA	15	DCC-2618 150 мг QD	4,1	Нет
PDGFRA	16	DCC-2618 150 мг QD	7,6	Нет
PDGFRA	17	DCC-2618 QD 150 мг	28,1	Да

Фиг. 21



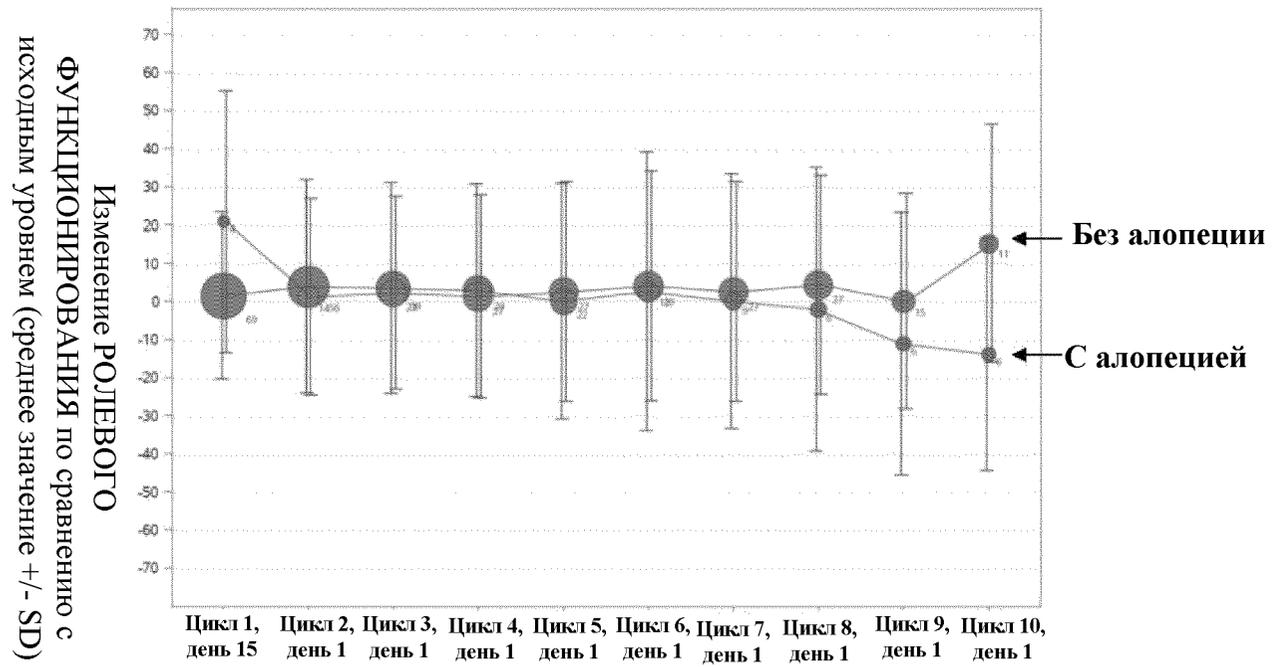
Фиг. 22А

Физическое функционирование у пациентов, получающих рипретиниб, с алопцией и без нее



Фиг. 22В

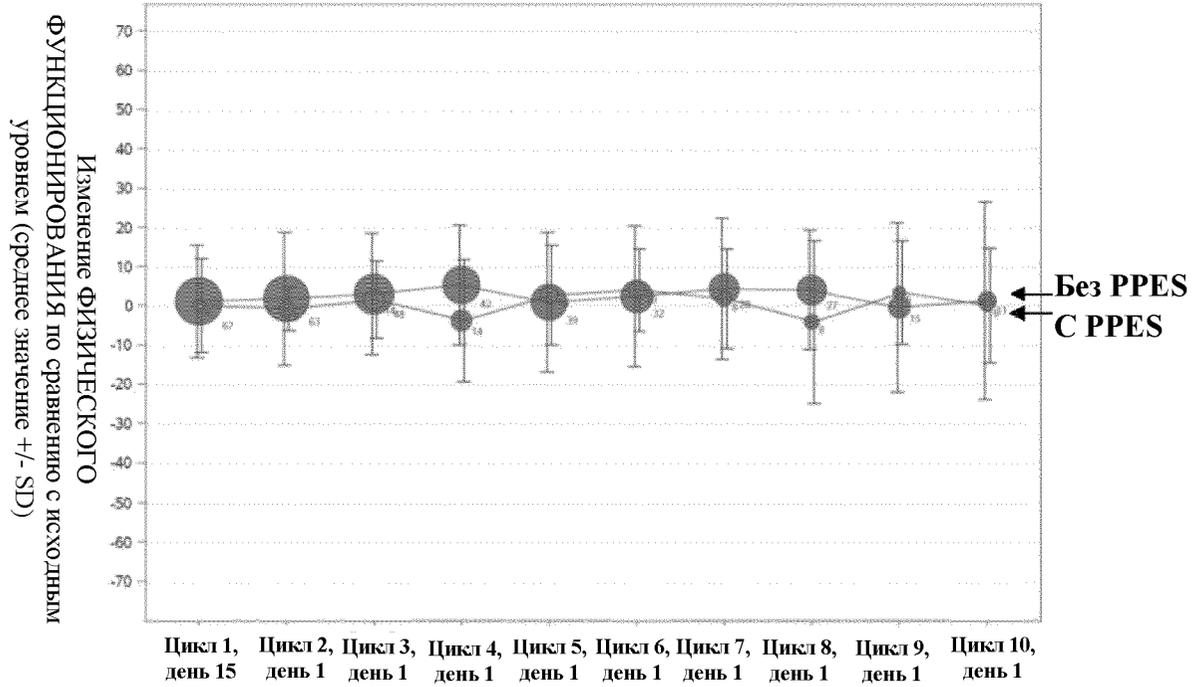
Ролевое функционирование у пациентов, получающих рипретириб, с алопцией и без нее



Визит

Фиг. 22С

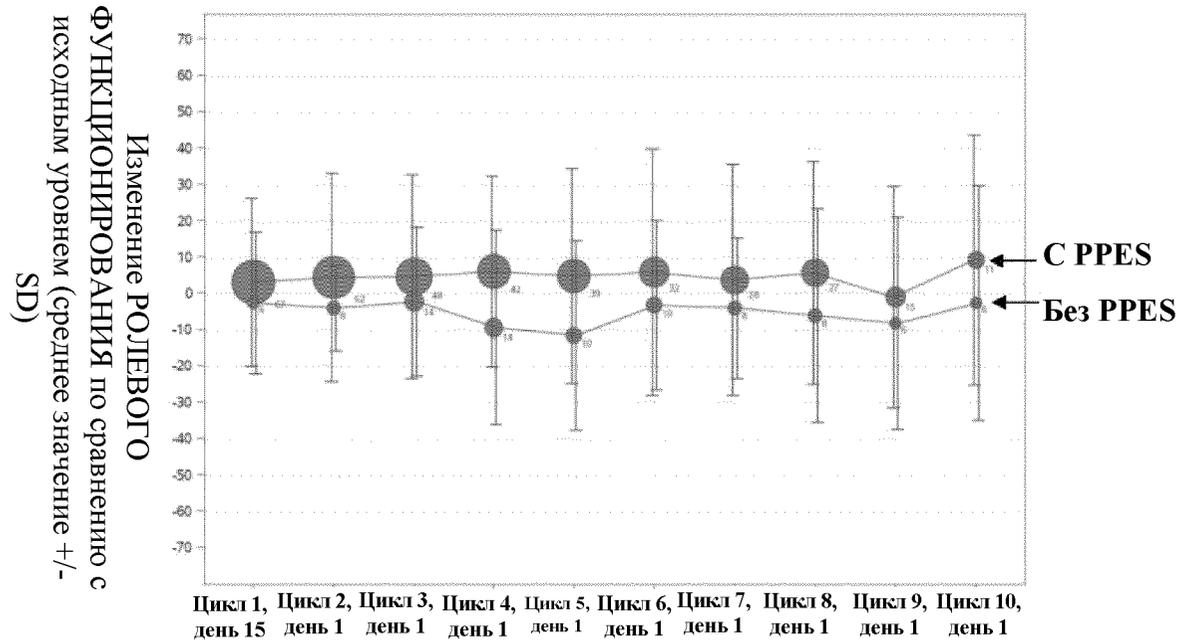
Физическое функционирование у пациентов, получающих рипретиниб, с PPES и без него



Визит

Фиг. 22D

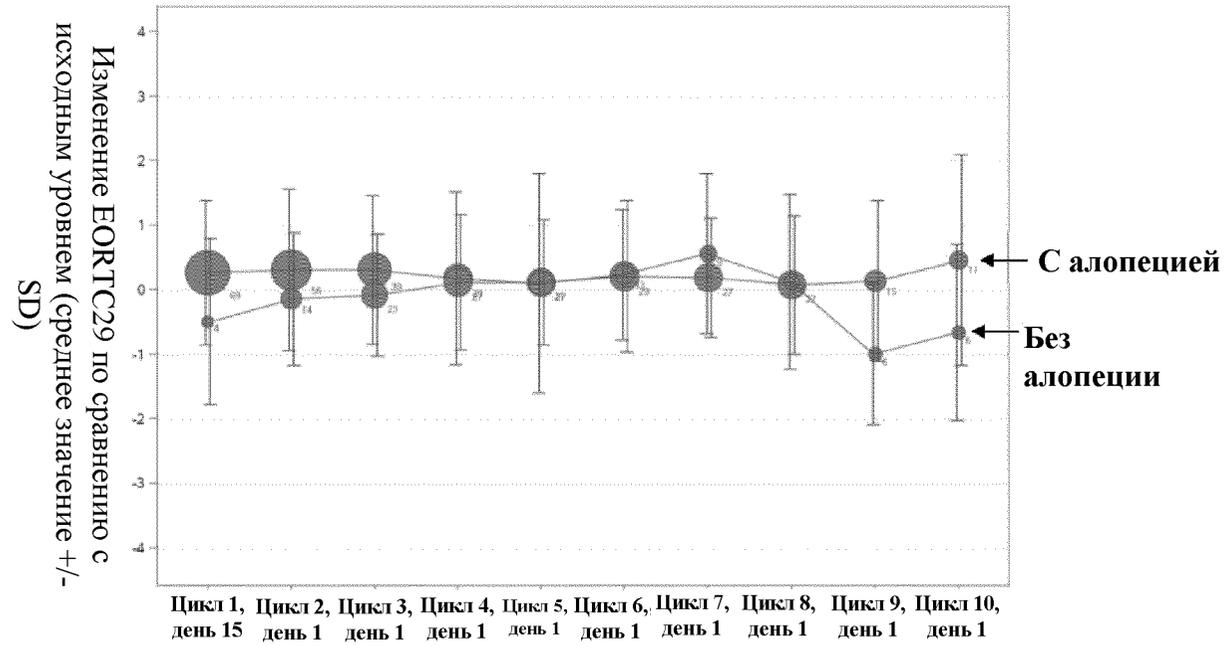
Параметры ролевого функционирования у пациентов, получающих рипретиниб, с PPES и без него



Визит

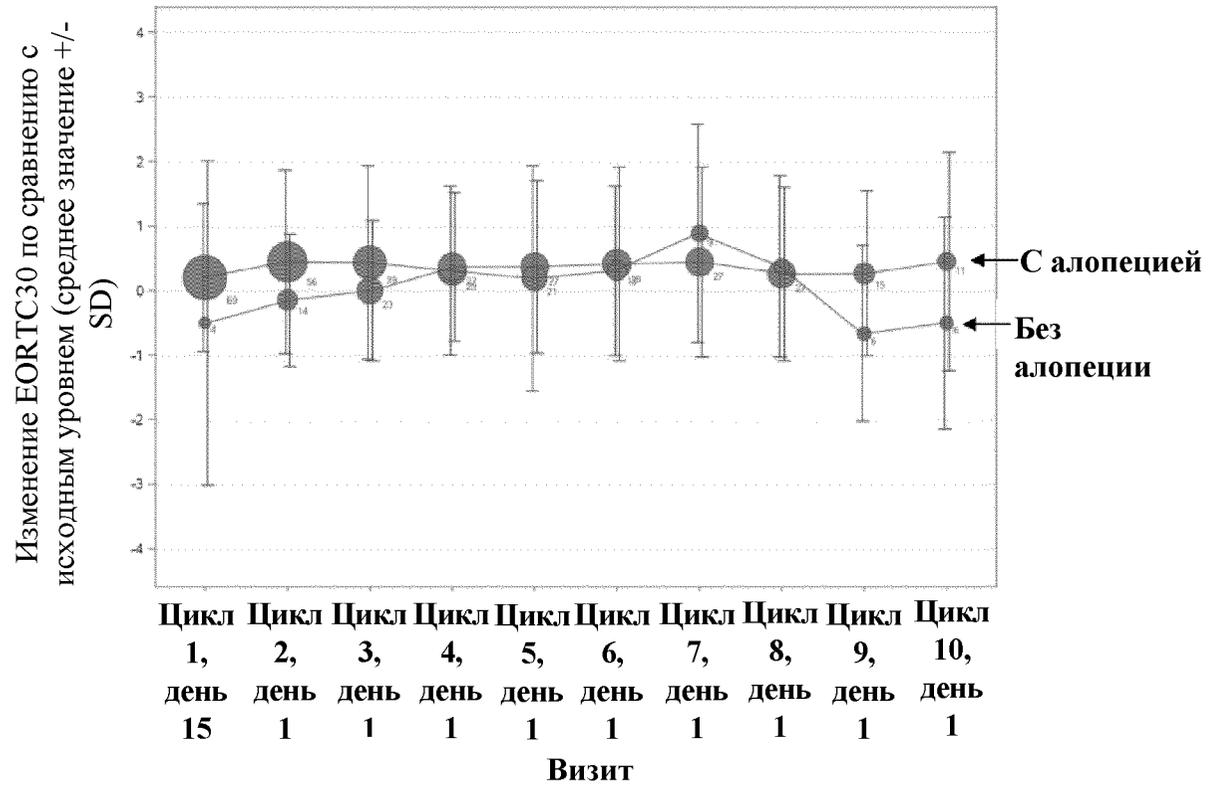
Фиг. 23А

Общее состояние здоровья пациентов, получающих
рипретиниб, с алопецией и без нее



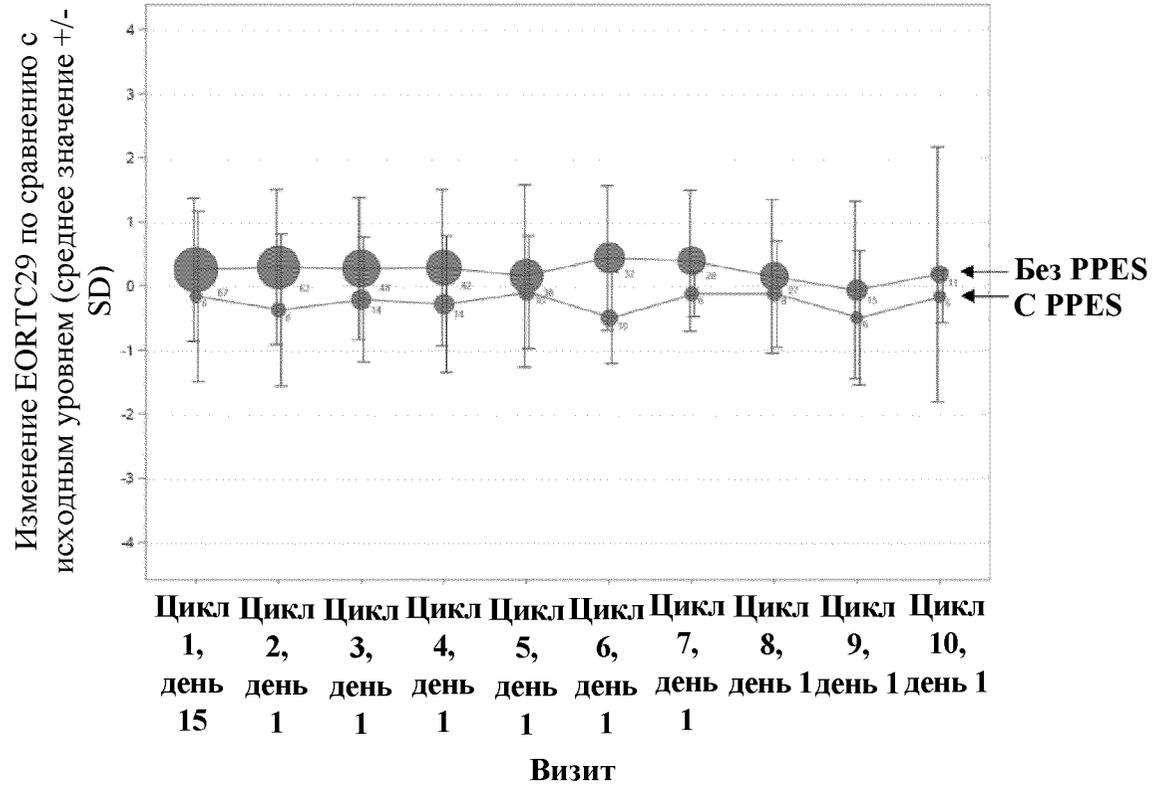
Фиг. 23В

Общее качество жизни пациентов, получающих рипретиниб,
с алопецией и без нее



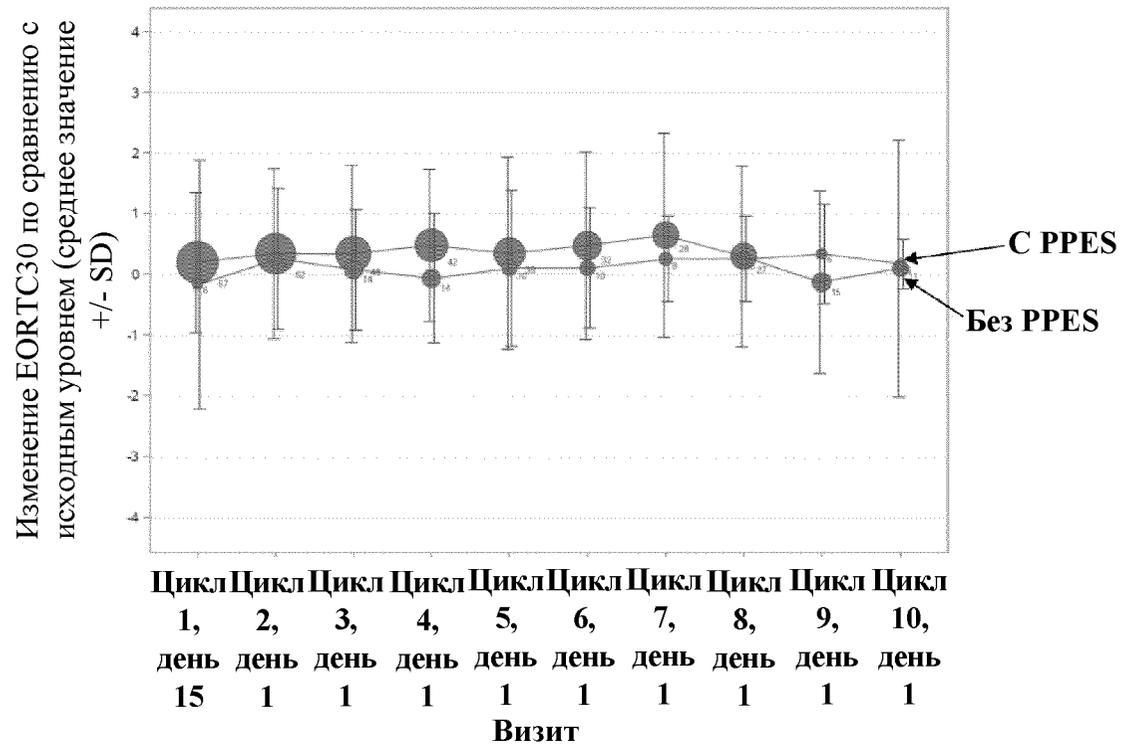
Фиг. 23С

Общее состояние здоровья пациентов, получающих
рипретиниб, с PPES и без него



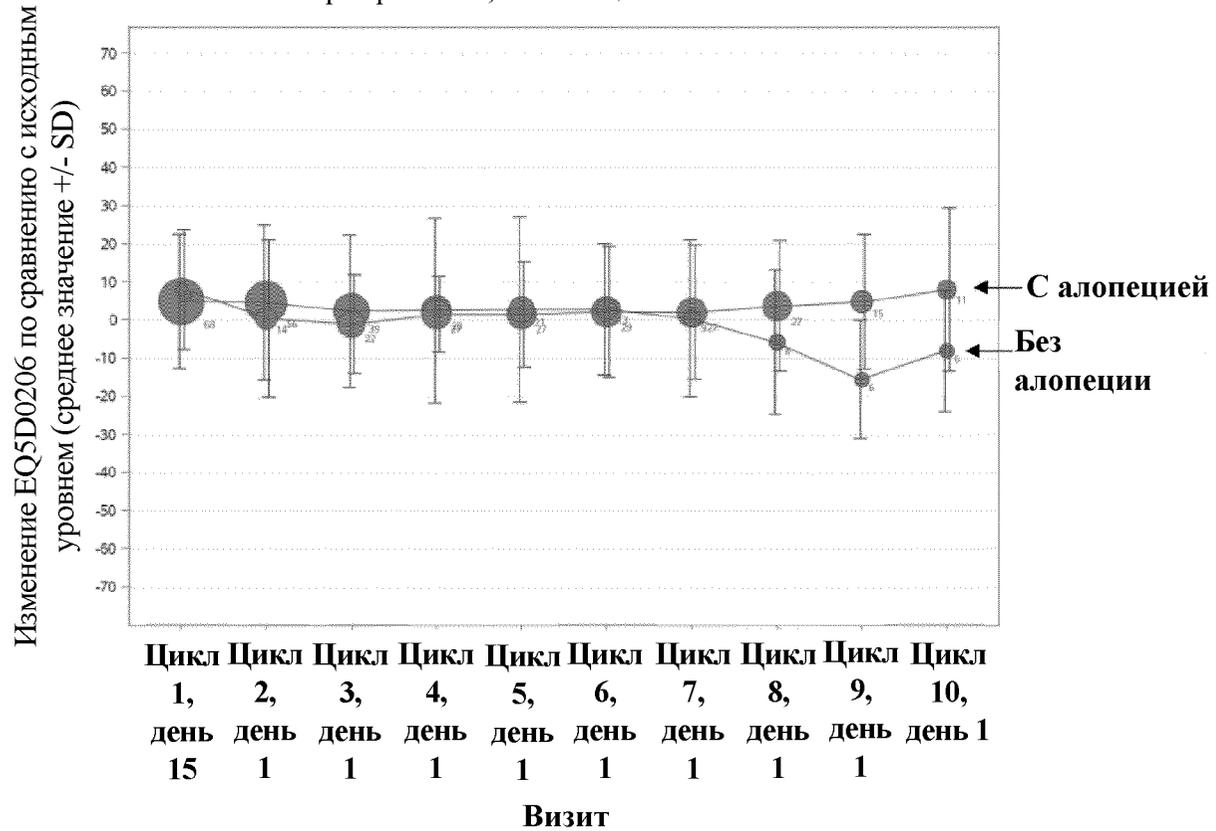
Фиг. 23D

Общее качество жизни пациентов, получающих
рипретиниб, с PPES и без него



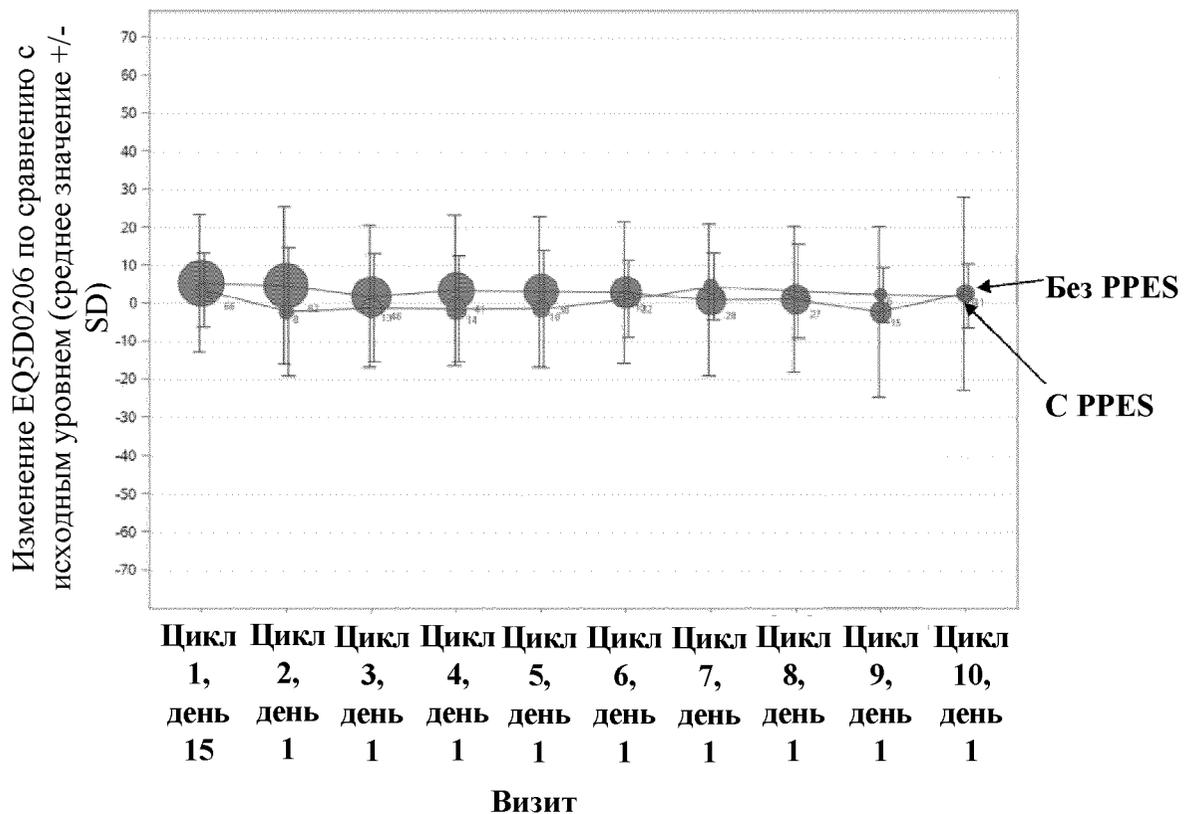
Фиг. 24А

Состояние здоровья (VAS) пациентов, получающих
рипретиниб, с алопецией и без нее



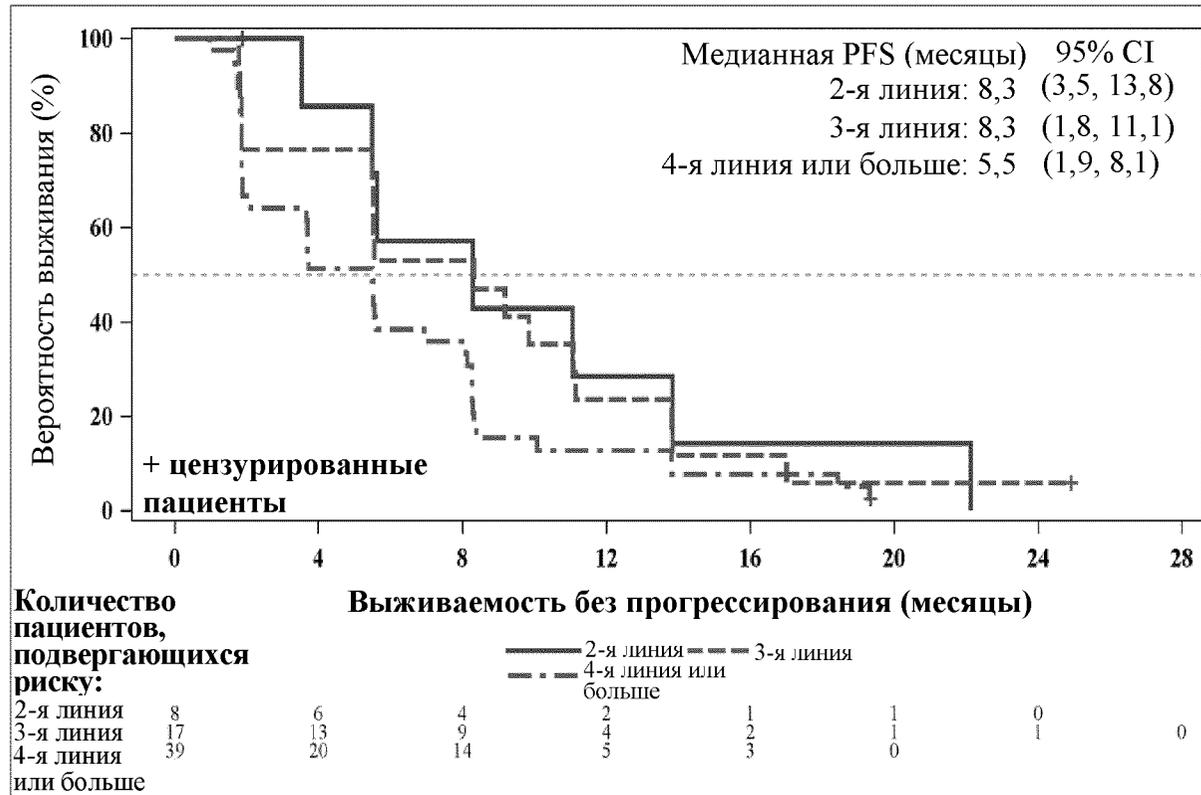
Фиг. 24В

Состояние здоровья (VAS) пациентов, получающих рипретиниб, с PPEES и без него



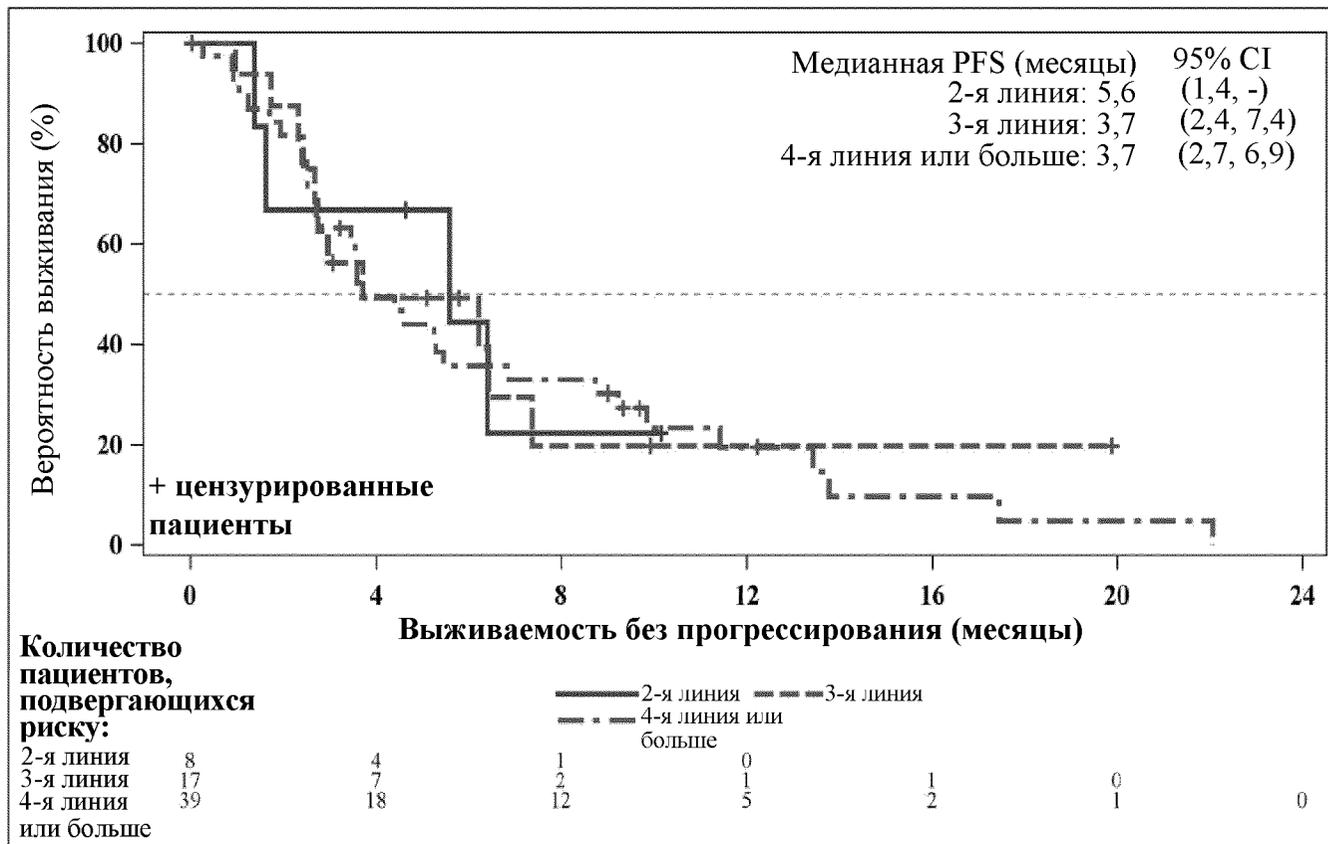
Фиг. 25А

PFS1



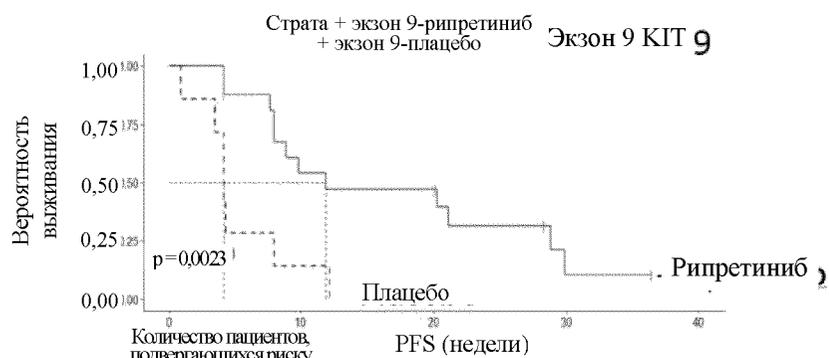
Фиг. 25В

PFS2



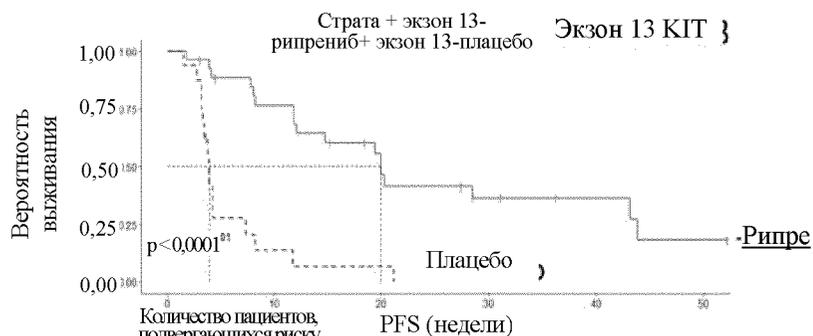
Фиг. 26

26A



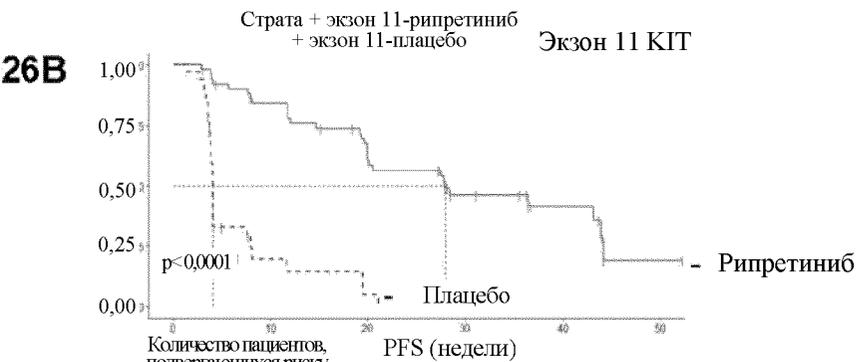
Страта	Экзон 9-рипретиниб	Экзон 9-плацебо
Количество пациентов, подвергающихся риску	16	7
	8	1
	7	0
	1	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0

26C



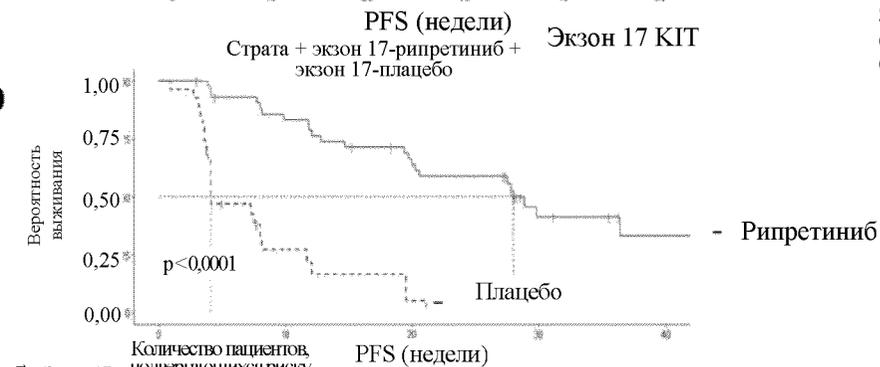
Страта	Экзон 13-рипретиниб	Экзон 13-плацебо
Количество пациентов, подвергающихся риску	27	18
	15	2
	12	1
	6	0
	4	0
	2	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0

26B



Страта	Экзон 11-рипретиниб	Экзон 11-плацебо
Количество пациентов, подвергающихся риску	52	33
	41	4
	33	1
	15	0
	7	0
	1	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0

26D



Страта	Экзон 17-рипретиниб	Экзон 17-плацебо
Количество пациентов, подвергающихся риску	44	27
	31	5
	26	1
	15	0
	4	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0
	0	0

Фиг. 27

