

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290966** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.12

(22) Дата подачи заявки
2020.09.25

(51) Int. Cl. **A61K 31/395** (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

**(54) СХЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ**

(31) **62/905,703; 63/016,762; 20184601.1**

(32) **2019.09.25; 2020.04.28; 2020.07.07**

(33) **US; US; EP**

(86) **PCT/EP2020/076994**

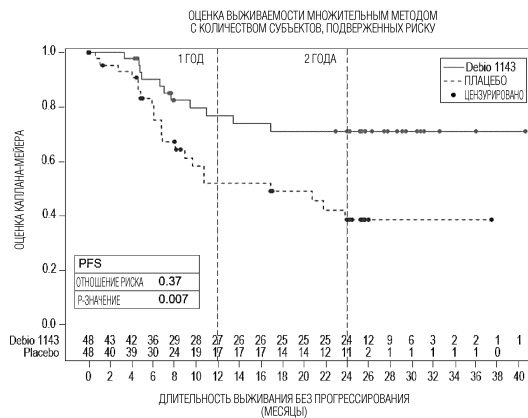
(87) **WO 2021/058794 2021.04.01**

(71) Заявитель:
**ДЕБИОФАРМ ИНТЕРНЭШНЛ С.А.
(CH)**

(72) Изобретатель:
**Бриенца Сильвано (умер), Цанна
Клаудио, Шильдергейм Алтман
Серхио Адриан, Бурхис Жан (CH)**

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

(57) Представлены способы введения ингибиторов белка апоптоза ("IAP") или их фармацевтически приемлемых солей для лечения пациента-человека с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой.



A1

202290966

202290966

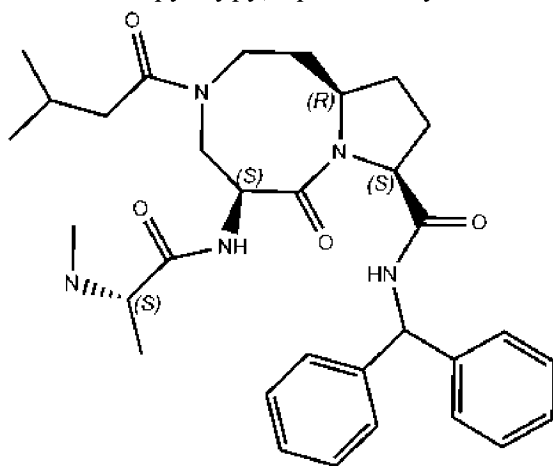
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573897EA/55

СХЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМой ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Область изобретения в целом относится к способам лечения пациента-человека с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающим введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов ингибиторов белка апоптоза («IAP»), таких как (5*S*,8*S*,10*aR*)-*N*-бензгидрил-5-[[[(2*S*)-2-(метиламино)пропаноил]амино]-3-(3-метилбутаноил)-6-оксо-1,2,4,5,8,9,10,10*a*-октагидропирроло[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-карбоксамид или {(5*S*,8*S*,10*aR*)-*N*-бензгидрил-5-((*S*)-2-(метиламино)пропанамидо)-3-(3-метилбутаноил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-*a*][1,5]диазоцин-8-карбоксамид} (CAS № 1071992-99-8, также известный как Debio 1143 или ксевинапант, далее именуемый соединением А) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющий структуру, приведенную ниже



LCL-161 (CAS № 1005342-46-0) или его фармацевтически приемлемая соль, CUDC 427/GDC 0917 (CAS № 1446182-94-0) или его фармацевтически приемлемая соль, биринапант (CAS № 1260251-31-7, также известный как TL-32711) или его фармацевтически приемлемая соль, AZD5582 (CAS № 1258392-53-8) или его фармацевтически приемлемая соль, APG-1387 (CAS № 1570231-89-8) или его фармацевтически приемлемая соль, ASTX660 (CAS № 1799328-86-1) или его фармацевтически приемлемая соль, SBP-0636457 (CAS № 1422180-49-1) и/или JP1201 (Joyant Pharmaceuticals) или его фармацевтически приемлемая соль.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Плоскоклеточная карцинома («SCCHN») является шестым наиболее распространенным видом рака в мире, и более чем у половины пациентов с местнораспространенным заболеванием в течение пяти лет лечения возникает рецидив или неблагоприятный исход. Рак головы и шеи включает различные эпителиальные опухоли, возникающие в губе, ротовой полости, гортаноглотке, ротоглотке, носоглотке или гортани. Большинство случаев рака головы и шеи (от 90% до 95%) являются SCCHN.

Первичные локализации опухоли могут включать полость рта, ротоглотку, гортаноглотку или гортань, но у большинства пациентов диагностируется рак ротоглотки (ОРС).

Приблизительно у двух третей этих пациентов диагностируется местнораспространенное заболевание (LA-SCCHN), которое связано с плохими результатами выживаемости со средней выживаемостью 5 лет. Клинические симптомы разнообразны и включают постепенно прогрессирующее нарушение дыхания, жевания, глотания, вкуса, обоняния, речи и слуха. Рак головы и шеи приводит к деструктивному заболеванию, имеет тенденцию к раннему развитию местных метастазов в лимфатических узлах и может развивать отдаленные метастазы на относительно поздних стадиях даже после эффективной местной терапии. Методы лечения LA-SCCHN, такие как хирургия или химиотерапия, часто приводят к затруднениям при жевании, глотании и дыхании, тем самым влияя на фундаментальные черты существования человека. В течение многих лет, в области лечения LA-SCCHN не было никаких серьезных инноваций, кроме новых хирургических методов. Тем не менее, для многих пациентов с LA-SCCHN резекция опухоли невозможна. Кроме того, операция сопряжена с тяжелым негативным воздействием на жизни пациентов. Чувство вкуса у пациента, обоняние и слух могут быть серьезно нарушены, наряду с уникальными человеческими характеристиками, такими как внешний вид и голос, что приводит к нарушению социального функционирования и серьезным психологическим проблемам. Серьезные функциональные нарушения особенно характерны для папиллома человека («HPV»)-отрицательного рака ротоглотки («ОРС») и не-ОРС SCCHN. Не хирургические методы лечения, особенно химиолучевая терапия («CRT») на основе платины, чрезвычайно трудно переносятся пациентами из-за обширных отрицательных побочных эффектов. Обзоры современных знаний о LA-SCCHN и способы его лечения представлены в T.Y. Seiwert and E.E.W. Cohen “State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer” in *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1341-1348 и M. Mañós et al. “Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 1)” in *Oral Oncology*, Volume 70, July 2017, страницы 58-64.

Пациенты с ОРС могут быть классифицированы как пациенты с низким, средним и высоким риском в зависимости от наличия прогностических факторов, таких как статус HPV и злоупотребление алкоголем или табаком. Считается, что пациенты с отрицательным HPV ОРС имеют худший прогноз, при этом статус HPV рассматривается как сильный и независимый прогностический фактор для выживания. Эти пациенты нуждаются в большем количестве и лучше адаптированных вариантах, чтобы улучшить общие результаты лечения.

Вирусная этиология, а именно инфицирование вирусом папилломы человека (HPV), преимущественно HPV типа 16 (p16), и вирусом Эпштейн-Барр (EBV), связаны с процессом канцерогенеза/трансформации. Однако считается, что пациенты с HPV-отрицательным ОРС имеют худший прогноз; фактически было показано, что HPV-отрицательные опухоли у пациентов с орофарингеальной SCCHN III или IV стадии

связаны с худшей общей выживаемостью (57,1% к 82,4% при HPV-положительных опухолях) и худшим 3-летним показателем местно-регионарного заболевания без отдаленных метастазов (35,1% к 13,6%) (Ang et al. N Engl J Med. 2010 July 1; 363(1): 24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217).

HPV-отрицательная SCCHN, связанная с алкоголем и/или табаком, часто имеет мутации в гене p53 и подавление белка p16, что связано с плохим прогнозом из-за ранней резистентности к CRT и неблагоприятного исхода лечения, а также с ограниченной выживаемостью. Фактически, пациенты с анамнезом курения более 10 пачко-лет и HPV-отрицательный OPC, имеют медиану OS чуть более 24 месяцев, и риск смерти и рецидива рака увеличивается на 1% на каждый дополнительный пачко-год курения табака. Термин «пачко-год» хорошо известен и понятен специалистам в данной области техники, например, как определено в Таблице 1 R. Wender et al. “American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines” in CA Cancer J Clin. 2013 Mar-Apr; 63(2): 107-117 и в справочном разделе L.M. Fucito et al “Pairing Smoking-Cessation Services With Lung Cancer Screening: A Clinical Guideline From the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco” in Cancer. 2016 Apr 15; 122(8): 1150-1159, так как 1 пачко-год соответствует выкуриванию 1 пачки в день в течение 1 года.

Таким образом, улучшение терапии SCCHN для улучшения результатов лечения пациентов с неоперабельной местнораспространенной опухолью с HPV-отрицательным статусом и без дополнительного ухудшения качества жизни пациентов является приоритетом.

Таким образом, сохраняется потребность в лечении пациентов с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, особенно тех, которые относятся к группе высокого риска, включая заядлых курильщиков, злоупотребляющих алкоголем и/или пациентов с HPV-отрицательным OPC.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены средства и способы лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы. В частности, описано несколько аспектов двух основных вариантов осуществления изобретения. Эти два основных варианта осуществления идентифицированы ниже как варианты осуществления А и В.

Вариант А относится к следующим конкретным аспектам.

В настоящем документе представлены способы лечения пациентов-людей с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения А или его приемлемой соли в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем. В некоторых аспектах, пациент-человек ранее не получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапия, радиационная терапия, иммунотерапия) местнораспространенной

плоскоклеточной карциномы.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание.

В некоторых аспектах, пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах, пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

В некоторых аспектах, Соединение А находится в форме свободного основания. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, фумарата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфоната, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолата, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себаката и сукцината. В некоторых аспектах, фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата, и памоата.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой дозированной формы. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора. В некоторых аспектах, раствор представляет собой водный раствор. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл на основе соединения А в качестве его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл на основе соединения А в качестве его свободного основания.

В некоторых аспектах, Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в день. В некоторых аспектах, Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят одну, две, три или четыре раза в сутки.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой одно или несколько, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина,

оксалиплатина и недаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м^2 еженедельно до 150 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м^2 еженедельно до примерно 100 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 40 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м^2 еженедельно.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно $5,5 \text{ мг*мин/мл}$. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человека еженедельно демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно $2,0 \text{ мг*мин/мл}$. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введение карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят облучение. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляют подходящее количество радиации вплоть до максимум 72 Грей.

В некоторых аспектах, соединение А или его приемлемую соль вводят пациенту-человеку после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов после приема соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, вводят пациенту-человеку.

В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение первых 14 дней подряд 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины на второй день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение вплоть до трех последовательных 21-дневных циклов. В некоторых аспектах, пациент-человек получает цисплатин на 2 день первого 21-дневного цикла и карбоплатин на 2 день второго и/или третьего 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах, пациент-человек получает пять фракций радиации каждую неделю в течение от примерно 7 до примерно 9 недель. В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение 14 дней подряд после последней дозы радиации.

В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в области головы и шеи. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из

полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах, местнораспространенный плоскоклеточный рак области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки. В некоторых аспектах, рак ротоглотки не связан с инфекцией, вызванной папилломавирусом человека (HPV) (HPV-отрицательный). В некоторых аспектах, рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

Также представлены способы лечения пациентов-людей с местнораспространенным плоскоклеточным раком, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения А или его приемлемой соли в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем, где способ включает:

(а) первую схему, включающую одновременное введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, химиотерапевтического препарата на основе платины и облучения;

(b) вторая схема, включающая введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах, первая схема включает 21-дневный цикл, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят в течение 14 дней подряд, за которыми следуют семь дней, в течение которых соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины не вводят. В некоторых аспектах, первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, вторая схема включает 21-дневный цикл, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 14 дней подряд, после чего в течение семи дней соединение А или его фармацевтически приемлемую соль не вводят. В некоторых аспектах, вторая схема включает два последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, во второй схеме не вводят химиотерапевтическое лекарство на основе платины или облучение.

В некоторых аспектах, пациент-человек ранее не получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию или иммунотерапию) местнораспространенной плоскоклеточной карциномы.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах.

В некоторых аспектах, пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах, пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

В некоторых аспектах, Соединение А находится в форме свободного основания. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически

приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, фумарата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфата, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолата, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината. В некоторых аспектах, фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой дозированной формы. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде водного раствора. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно от 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на свободное основание соединения А. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл. на основе соединения А в качестве его свободного основания.

В некоторых аспектах, Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки. В некоторых аспектах, Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят одну, две, три или четыре раза в сутки.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до 150 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 40 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² еженедельно.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек еженедельно демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введением карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 72 Грей по первой схеме.

В некоторых аспектах, соединение А или его приемлемую соль вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов после того, как Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по первой схеме.

В некоторых аспектах, соединение А или его приемлемую соль вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов после того, как Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по второй схеме.

В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома является неоперабельной. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома представляет собой стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в области головы и шеи. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи неоперабельна. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки. В некоторых аспектах, рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV) (как определено с помощью иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах, рак ротоглотки связан с инфекцией вируса папилломы человека (HPV) (как определено с помощью иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи относится к стадии III, стадии IVA или стадии IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

Аспекты варианта осуществления В кратко изложены ниже.

Способы лечения пациента-человека с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов ингибитора белка апоптоза («IAP»), где способы включают:

(a) первую схему, включающую одновременное введение одного или нескольких антагонистов IAP, химиотерапевтического препарата на основе платины и облучение; и

(b) вторую схему, включающую введение одного или нескольких антагонистов IAP, представленных в настоящем документе.

В некоторых аспектах, первая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором один или несколько антагонистов IAP вводят в течение 14 дней подряд, после чего следует семь дней, в течение которых антагонист IAP не вводят. В некоторых аспектах, первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины первой схемы вводят на второй день каждого 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах, облучение проводят в течение пяти из семи дней каждой из трех недель в 21-дневном цикле. В некоторых аспектах, облучение проводят в течение пяти из семи дней в неделю, всего от семи до девяти недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в течение пяти из семи дней в неделю в течение семи недель подряд. В некоторых аспектах, облучение вводят в течение пяти из семи дней в неделю в течение восьми недель подряд. В некоторых аспектах, облучение вводят в течение пяти из семи дней в неделю в течение девяти недель подряд.

В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд каждой из трех недель в 21-дневном цикле. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение семи-девяти недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение семи недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение восьми недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение девяти недель подряд.

В некоторых аспектах, облучение представляет собой радиационную терапию с модулированной интенсивностью («IMRT»).

В некоторых аспектах, вторая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят в течение 14 дней подряд, после чего следует семь дней, в течение которых антагонист IAP не вводят. В некоторых аспектах, вторая схема включает два последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, вторая схема включает три последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, во время второй схемы не вводят химиотерапевтический препарат на основе платины или облучение.

Также представлены способы лечения пациента-человека, страдающего местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, путем введения пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов IAP, где способы

включают:

(а) первую схему, включающую, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, который включает введение одного или нескольких антагонистов IAP в дни 1-14 цикла, химиотерапевтического препарата на основе платины в день 2 цикла и облучение в дни 1-5, 8-12 и 15-19 цикла; и

(b) вторую схему, включающую, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, который включает введение одного или нескольких антагонистов IAP в дни 1-14 цикла.

В некоторых аспектах, первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, облучение проводят в первую неделю третьего 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, облучение проводят в первую и вторую недели третьего 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, облучение проводят на всех трех неделях третьего 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах, вторая схема включает три последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, вторая схема включает два последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP выбран из группы, состоящей из соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, LCL-161 или его фармацевтически приемлемой соли, CUDC 427/GDC 0917 или его приемлемой соли, бинапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли, APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят первый антагонист IAP, представляющий собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, LCL-161 или его фармацевтически приемлемую соль или CUDC 427/GDC 0917, и второй антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из бинапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли, и APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли и их комбинации. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят третий антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или их фармацевтически приемлемой соли и их комбинаций.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP выбран из группы, состоящей из одновалентных антагонистов IAP. Эта группа включает, в частности, соединение А, LCL-161 (Novartis, CAS № 1005342-46-0), CUDC 427/GDC 0917 (Curis/Genentec, CAS № 1446182-94-0), ASTX660 (Astex, CAS № 1799328-86-1), SBP-0636457 (Sandford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, CAS № 1422180-49-1) и их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP выбран из группы, состоящей из двухвалентных антагонистов IAP. Эта группа включает, в частности, TL-32711/бинапант (Medivir, CAS № 1260251-31-7), AZD5582 (AstraZeneca; CAS №

1258392-53-8), APG-1387 (Ascentage Pharma, SM-1387, CAS № 1570231-89-8), JP1201 (Joyant Pharmaceuticals) и их фармацевтически приемлемые соли.

Структуры некоторых из вышеупомянутых антагонистов IAP показаны на фигурах 5 и 6 в работе Finlay D, Teriete P, Vamos M et al. "Inducing death in tumor cells: roles of the inhibitor of apoptosis proteins" [версия 1; рецензенты: 3 одобрено]. F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):587 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.10625.1>). Антагонисты IAP, для которых неизвестно, являются ли они одно- или двухвалентными, также подходят согласно другим аспектам. Эта группа включает ингибиторы IAP, разработанные Boehringer Ingelheim (см. WO 2013/127729, WO 2015/025018, WO 2015/025019, WO 2016/023858 или WO 2018/178250), в частности, ингибитор IAP, называемый BI 891065. Другие подходящие ингибиторы IAP в этом аспекте описаны, например, в WO 2008/128171 A, WO 2014/031487 A, WO 2011/050068 A, WO 2008/014240 A, WO 2007/131366 A, WO 2007/130626 A, WO 2011/057099, WO 2009/140447, EP 2 698 158, WO 2008/014229 A, WO 2017/117684 A1, WO 2016/079527 A1 и WO 2018/178250 A1, и также в таблице 1 WO 2017/143449 A, которая относится к этим соединениям как к соединениям-миметикам Smac. Все такие ингибиторы IAP известны из литературы, включая статью T.W. Owens et al. in J Carcinog Mutagen. 2013 May 27; Suppl 14: S14-004 (опубликована онлайн 27 мая 2013. doi: [10.4172/2157-2518.S14-004]), и особенно в Таблице 2 там, и литературе, цитируемой в ней, также могут быть использованы в настоящем аспекте. Конечно, в этом аспекте также возможно использовать комбинацию двух или нескольких различных ингибиторов IAP. В этом случае, каждый ингибитор IAP может быть выбран независимо из доступных ингибиторов IAP, как описано в настоящем документе.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение A или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP, представляющий собой соединение A или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения A в виде его свободного основания ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 100 мг соединения A или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 150 мг соединения A или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения A или фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, ежедневно. Если в соответствии с другими аспектами изобретения используется другой антагонист IAP, соответствующие дозы могут быть взяты из литературы, такой как WO 2017/143449 A и D. Finlay et al. in F1000Research 2017, 6 (F1000 Faculty Rev):587 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.10625.1>) и цитируемые там ссылки или, более конкретно,

- US 2013/005663 и WO 2016/054555 A для LCL-161;

- US 2013/0005663 A для CUDC 427;
- WO 2014/121178 A и US 2014/243276 A для биринапанта;
- WO 2010/142994 A для AZD5582;
- Z. Chen et al. in Front Pharmacol. 2018; 9: 1298; doi: 10.3389/fphar.2018.01298, а также B. Li et al. in J Exp Clin Cancer Res. 2018 Mar 12;37(1):53. doi: 10.1186/s13046-018-0703-9 и цитируемая там литература для APG-1387;
- EP 3 083 616 A для ASTX660;
- WO 2014/085489 A для SBP-0636457; и
- WO 2011/059763 A для JP1201.

Альтернативно, подходящие дозировки могут быть определены с помощью исследований повышения дозы.

В некоторых аспектах, пациент-человек имеет положительный анамнез курения, злоупотребляет алкоголем и/или имеет HPV-отрицательный ОРС. В некоторых аспектах, пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах, пациент-человек злоупотребляет алкоголем. В некоторых аспектах, пациент-человек имеет HPV-отрицательный ОРС.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой Соединение А в форме свободного основания. В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой Соединение А в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, fumarата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфоната, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолята, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината. В некоторых аспектах, фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят перорально. В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде твердой дозированной формы. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде раствора. В некоторых аспектах, раствор представляет собой водный раствор. В некоторых аспектах, раствор соединения А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую

гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на свободное основание соединения А. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде одной дозы один раз в сутки. В некоторых аспектах, по меньшей мере один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, разделенное на несколько доз, которые вводят два, три или четыре раза в сутки.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и неаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины первой схемы является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до примерно 150 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят путем медленного внутривенного вливания в течение, по меньшей мере, 90 минут. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² путем медленного внутривенного вливания в течение, по меньшей мере, 90 минут.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек еженедельно демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 70 Грей по первой схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 56 Грей. В некоторых аспектах радиация представляет собой IMRT.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят пациенту-человеку по первой схеме рано утром после того, как пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает, по

меньшей мере, в течение одного часа после введения, по меньшей мере, одного антагониста IAP пациенту-человеку по первой схеме. В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после того, как пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP по второй схеме.

В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в области головы и шеи. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах, рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV). В некоторых аспектах, рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV). В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в стадии III, стадии IVA или Стадия IVB по системе стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

Способы лечения пациентов-людей с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, соединения А или его приемлемой соли в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент-человек, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем, дополнительно представлены в настоящем документе. В некоторых аспектах, пациент-человек ранее не получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию) местнораспространенной плоскоклеточной карциномы. В некоторых аспектах, пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 100 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 150 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на ее свободное основание ежедневно.

В некоторых аспектах, пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах, пациент-человек злоупотребляет алкоголем. В некоторых аспектах, пациент-человек имеет HPV-отрицательный ОРС.

В некоторых аспектах, Соединение А находится в форме свободного основания. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, fumarата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицин, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфоната, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолата, изетионата,

кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината. В некоторых аспектах, фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой дозированной формы. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора. В некоторых аспектах, раствор представляет собой водный раствор. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл на основе соединения А в качестве его свободного основания.

В некоторых аспектах, Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки. В некоторых аспектах, Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят один, два, три или четыре раза в сутки.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до примерно 150 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м². В некоторых аспектах, цисплатин вводят путем медленной внутривенной инфузии в течение по меньшей мере, 90 минут. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² путем медленной внутривенной инфузии в течение, по меньшей мере, 90 минут.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе,

достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек еженедельно демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введением карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят радиацию. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 70 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 50 Грей. В некоторых аспектах, радиацией является IMRT.

В некоторых аспектах, соединение А или его приемлемую соль вводят пациенту-человеку после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере одного часа после введения пациенту-человеку соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение первых 14 дней подряд 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины на второй день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение вплоть до трех последовательных 21-дневных циклов. В некоторых аспектах, пациент-человек получает цисплатин на 2 день первого 21-дневного цикла и карбоплатин на 2 день второго и/или третьего 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах, пациент-человек получает пять фракций облучения каждую неделю в течение от 7 до 9 недель. В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение 14 дней подряд после последней дозы облучения.

В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в области головы и шеи. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки. В некоторых аспектах, рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV) (HPV-отрицательный). В некоторых аспектах, рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавируса человека (HPV).

Способы лечения пациентов-людей с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом,

соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент-человек, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения, злоупотребляет алкоголем и/или имеет HPV-отрицательный ОРС, где способы включают:

(а) первую схему, включающую одновременное введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, химиотерапевтического препарата на основе платины и облучения;

(b) вторую схему, включающую введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли

также представлены.

В некоторых аспектах, первая схема включает по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят в течение 14 дней подряд, после чего следует семь дней, в течение которых Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины не вводят. В некоторых аспектах, первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, вторая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 14 дней подряд, после чего в течение семи дней не вводят соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, вторая схема включает два последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, во второй схеме не вводят химиотерапевтическое лекарство на основе платины или облучение.

В некоторых аспектах, пациент-человек ранее не получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию или иммунотерапию) местнораспространенной плоскоклеточной карциномы.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 100 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 150 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах лечения. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах лечения.

В некоторых аспектах, пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах, пациент-человек злоупотребляет алкоголем. В некоторых аспектах, пациент-человек имеет HPV-отрицательный ОРС.

В некоторых аспектах, Соединение А находится в форме свободного основания. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую

соль. В некоторых аспектах, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, fumarата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфата, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолата, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината. В некоторых аспектах, фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой дозированной формы. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде водного раствора. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно от 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на свободное основание соединения А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на свободное основание соединения А в виде его свободного основания.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят два, три или четыре раза в сутки.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины первой схемы вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины первой схемы представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины первой схемы является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до 150 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м². В

некоторых аспектах, цисплатин вводят медленным внутривенным вливанием в течение, по меньшей мере, 90 минут. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² медленным внутривенным вливанием в течение, по меньшей мере, 90 минут.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины первой схемы является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек еженедельно демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введением карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 72 Грей по первой схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 70 Грей по первой схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 50 Грей по первой схеме. В некоторых аспектах, радиация представляет собой IMRT.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по первой схеме после голодания пациента в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку соединения А или его фармацевтически приемлемой соли по первой схеме. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов после введения Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту-человеку по первой схеме.

В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по второй схеме после голодания пациента в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку соединения А или его фармацевтически приемлемой соли по второй схеме.

В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома является неоперабельной. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома представляет собой стадию III, стадию IVA или стадию IVB в

соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в области головы и шеи. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи неоперабельна. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки. В некоторых аспектах, рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV) (как определено с помощью иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах, рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV) (по данным иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1А, поданная вместе с приоритетной заявкой от 25 сентября 2019 г. (текст заявки, включая примеры, соответствующие примерам 1 (вариант 2), 2, 4 (вариант 2) и 5 (вариант 2), но не примерам 3 и 6 настоящей заявки) представляет оценки Каплана-Мейера для выживания без прогрессирования.

Фигура 1В, поданная вместе с приоритетной заявкой от 28 апреля 2020 г. (текст заявки, включая примеры, соответствующие примерам 1 (вариант 1), 2, 3, 4 (вариант 1), 5 (вариант 1) и 6 настоящей заявки), представляет оценки Каплана-Мейера для выживания без прогрессирования.

Фигура 1С представляет оценки Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования через 36 месяцев наблюдения с цензурированием поздних событий (10 пациентов в этом случае, 5 в группе Debio 1143, 5 в группе плацебо) (поздние события представляют собой события, возникающие после пропущенных обследований или сканирований - они исключаются из анализа PFS при последней оценке не прогрессирующего заболевания (PD), чтобы избежать предположения о не-PD в течение длительного времени до выявления PD (согласно руководству FDA)).

Фигура 2А, поданная вместе с приоритетной заявкой от 25 сентября 2019 г., представляет оценки Каплана-Мейера уровня местно-регионарного контроля.

Фигура 2В, поданная вместе с приоритетной заявкой от 28 апреля 2020 г., представляет оценки Каплана-Мейера уровня местно-регионарного контроля.

Фигура 2С представляет оценки Каплана-Мейера частоты местно-регионарного контроля с течением времени с момента окончания CRT (длительность местно-регионарного контроля) через 36 месяцев наблюдения.

Фигура 3А, поданная вместе с приоритетной заявкой от 25 сентября 2019 г., представляет оценки Каплана-Мейера общей выживаемости.

Фигура 3В, поданная вместе с приоритетной заявкой от 28 апреля 2020 г., представляет оценки Каплана-Мейера общей выживаемости.

Фигура 3С представляет оценки Каплана-Мейера общей выживаемости через 36 месяцев наблюдения.

Фигуры 4А и В, поданные вместе с приоритетной заявкой от 25 сентября 2019 г., демонстрируют вторичные конечные точки через 3 и 6 месяцев для Debio 1143+CRT (фигура 4А) и плацебо+CRT (фигура 4В).

Фигуры 4С и D, поданных вместе с приоритетной заявкой от 28 апреля 2020 г., демонстрируют вторичные конечные точки через 3 и 6 месяцев для Debio 1143+CRT (фигура 4С) и плацебо+CRT (фигура 4D).

Фигура 5 представляет протокол введения антагониста IAP (например, соединения А) в комбинации с химиотерапевтическим средством на основе платины и радиационной терапией.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ РАСКРЫТИЯ

В настоящем изобретении представлены способы лечения пациента-человека с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, антагониста IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли).

I. Определения

Чтобы облегчить понимание настоящего описания, ниже определен ряд терминов и фраз.

Термин «Соединение А» относится к (5S,8S,10aR)-N-бензгидрил-5-[[[(2S)-2-(метиламино)пропаноил]амино]-3-(3-метилбутаноил)-6-оксо-1,2,4,5,8,9,10,10a-октагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-8-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой соли. Это соединение также известно как Debio 1143 или ксевинапант.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме соединения А, которая состоит из катионной формы соединения А в комбинации с подходящим анионом или, альтернативно, из анионной формы соединения А в комбинации с катионом.

Термин «благоприятно отвечать» обычно относится к созданию благоприятного состояния у субъекта. В отношении лечения рака этот термин относится к оказанию терапевтического воздействия на субъекта. Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить несколькими способами (см., WA Weber, J. Nucl. Med., 50:1S-10S (2009)). Например, ингибирование роста опухоли, экспрессия молекулярных маркеров, экспрессия сывороточных маркеров и методы молекулярной визуализации могут использоваться для оценки терапевтической эффективности противоракового терапевтического агента. Благоприятный ответ можно оценить, например, по увеличению выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без заболевания (DFS), общей выживаемости (OS) или выживаемости без метастазов (MFS), полному ответу (CR),

частичному ответу (PR) или, в некоторых случаях, стабилизации заболевания (SD), уменьшению прогрессирующего заболевания (PD), сокращению времени до прогрессирования (TTP) или любой их комбинации.

PFS, PFS и ОВ можно измерить по стандартам, установленным Национальным институтом рака и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для утверждения новых лекарственных средств. См. Johnson et al, (2003) J. Clin. Oncol. 21(7): 1404-1411.

«Выживаемость без прогрессирования» (PFS) относится ко времени от регистрации до прогрессирования заболевания или смерти. PFS обычно измеряется с использованием способа Каплана-Мейера и Критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1. Как правило, выживаемость без прогрессирования относится к ситуации, при которой пациент остается жив без ухудшения рака.

«Время до прогрессирования опухоли» (TTP) определяется как время от регистрации до прогрессирования заболевания. TTP обычно измеряется с использованием критериев RECIST 1.1.

«Полный ответ» или «полная ремиссия» или «CR» указывает на исчезновение всех признаков опухоли или рака в ответ на лечение. Это не всегда означает, что рак был излечен. Например, любые патологические лимфатические узлы (будь то мишени или не мишени) должны иметь сокращение по короткой оси до <10 мм. Полный ответ обычно измеряют с использованием критериев RECIST 1.1. Eisenhauer, EA, Eur. J. Cancer, 45:228-47 (2009).

«Частичный ответ» или «PR» относится к уменьшению размера или объема одной или нескольких опухолей или поражений или распространенности рака в организме, в ответ на лечение. Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009).

«Стабильное заболевание» относится к заболеванию без прогрессирования или рецидива. При стабильном заболевании нет ни достаточного уменьшения опухоли, чтобы квалифицировать ее как частичный ответ, ни достаточного роста опухоли, чтобы квалифицировать ее как прогрессирующее заболевание, принимая за основу наименьшие суммарные диаметры во время исследования. Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009).

«Прогрессирующее заболевание» или «заболевание, которое прогрессирует» относится к появлению еще одного нового поражения или опухоли и/или однозначному прогрессированию существующих поражений вне мишени и/или, по меньшей мере, 20% увеличению суммы диаметров поражений-мишеней, принимая за основу наименьшую сумму в исследовании (включая исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании). В дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение не менее 5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых поражений также считается прогрессированием). Eisenhauer, E.A., Eur. J. Cancer, 45: 228-47 (2009).

«Общая выживаемость» (OS) относится ко времени от регистрации пациента до

смерти или цензурированию на дату, когда последний раз известно, что он выжил. OS включает увеличение ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с наивными или не лечеными индивидуумами или пациентами. Общая выживаемость относится к ситуации, при которой пациент остается живым в течение определенного периода времени, такого как один год, пять лет и т. д., например, с момента рандомизации или лечения.

Такие термины, как «лечение» или «лечение» или «лечить» или «облегчение» или «облегчать», относятся к терапевтическим мерам, которые излечивают, замедляют, уменьшают симптомы и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или нарушения. Таким образом, лица, нуждающиеся в лечении, включают лиц, у которых уже диагностировано или подозревается наличие нарушения. В некоторых аспектах, субъект успешно «лечится» от рака, *например*, солидного злокачественного новообразования на поздней стадии, в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, если у человека-пациента наблюдается один или несколько из следующих симптомов: уменьшение количества или полное отсутствие раковых клеток; уменьшение опухолевой массы; ингибирование или отсутствие инфильтрации раковых клеток в периферические органы, включая, например, распространение рака в мягкие ткани и кости; ингибирование или отсутствие метастазирования опухоли; ингибирование или отсутствие роста опухоли; облегчение одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным раком; снижение заболеваемости и смертности; улучшение качества жизни; снижение онкогенности, онкогенной частоты или онкогенной способности опухоли; уменьшение числа или частоты раковых стволовых клеток в опухоли; дифференциация онкогенных клеток до не онкогенного состояния; увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без заболевания (DFS) или общей выживаемости (OS) или выживаемости без метастазов (MFS), полного ответа (CR), частичного ответа (PR), стабильного заболевания (SD), уменьшение прогрессирующего заболевания (PD), сокращения времени до прогрессирования (TTP) или любая их комбинация.

Профилактические или превентивные меры относятся к мерам, которые предотвращают и/или замедляют развитие таргетируемого патологического состояния или нарушения. Таким образом, лица, нуждающиеся в профилактических или превентивных мерах, включают тех, кто склонен к нарушению, и тех, у кого нарушение должно быть предотвращено.

Используемые в настоящем описании и формуле изобретения формы единственного числа «a», «an» и «the» включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. В некоторых аспектах, описание числовых значений следует понимать как описание конкретного значения $\pm 10\%$. В других аспектах, описание числовых значений следует понимать как описание конкретного значения, включая возможные отклонения, на которые указывает указанная степень точности в сочетании с обычными правилами округления. В других аспектах, описание числовых значений

следует понимать как описание конкретного значения без возможного изменения. В некоторых вариантах осуществления, указание двух или нескольких альтернативных числовых значений следует понимать как описание всех без исключения числовых диапазонов, охватываемых различными комбинациями двух или описанных числовых значений.

Следует понимать, что везде, где аспекты описаны в настоящем документе с формулировкой «включающий», в противном случае также предоставляются аналогичные аспекты, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из». Например, формулировка «вторая схема, включающая введение одного или нескольких антагонистов IAP» относится, в некоторых аспектах, ко второй схеме, состоящей из введения одного или нескольких антагонистов IAP, в то время как во время этой второй схемы химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины и облучение не вводят.

II. Способы применения

Ниже описаны способы применения в соответствии с вариантами осуществления А.

Соединение А и его фармацевтически приемлемая соль применимы во множестве областей применения, включая, но не ограничиваясь ими, способы терапевтического лечения, такие как лечение пациентов с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой. В настоящем документе представлены способы лечения пациентов-людей, имеющих местнораспространенную плоскоклеточную карциному, включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят от примерно 100 мг до примерно 450 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 350 мг, от примерно 150 мг до примерно 300 мг или от примерно 200 мг до примерно 250 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг или примерно 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина,

[illegible]

вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл еженедельно.

В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,5 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введением карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят радиацию. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 100 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 85 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 72 Грей.

В некоторых аспектах, соединение А или его приемлемую соль вводят пациенту-человеку после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов после введения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту-человеку.

В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение первых 14 дней подряд 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины на второй день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение до трех последовательных 21-дневных циклов. В некоторых аспектах, пациент-человек получает цисплатин на 2 день первого 21-дневного цикла и карбоплатин на 2 день второго и/или третьего 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах, пациент-человек получает пять фракций радиации каждую неделю в течение от примерно 7 до примерно 9 недель. В некоторых аспектах, пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение 14 дней подряд после последней дозы облучения.

Способы лечения пациентов-людей с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения А или его приемлемой соли в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно

500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем, где способ включает:

(с) первую схему, включающую одновременное введение соединения А или его приемлемой соли, химиотерапевтического препарата на основе платины и облучения;

(d) вторую схему, включающую введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли

также представлены.

В некоторых аспектах, первая схема включает 21-дневный цикл, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемая соль и химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят в течение 14 дней подряд, за которыми следуют семь дней, в течение которых соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины не вводят. В некоторых аспектах, первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, вторая схема включает 21-дневный цикл, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 14 дней подряд, после чего в течение семи дней соединение А или его фармацевтически приемлемую соль не вводят. В некоторых аспектах, вторая схема включает два последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, во второй схеме не вводят химиотерапевтическое лекарство на основе платины или облучение.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят от примерно 100 мг до примерно 450 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 350 мг, от примерно 150 мг до примерно 300 мг или от примерно 200 мг до примерно 250 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг или примерно 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят разное количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, в первой и второй схемах. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят более высокую дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в первой схеме, чем во второй схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят более высокую дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли во второй схеме, чем в первой схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят одинаковую дозу соединения А или его фармацевтически приемлемой соли как в первой, так и во второй схемах. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его

фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, как в первой, так и во второй схемах.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и неаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м^2 еженедельно до 150 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 20 мг/м^2 еженедельно до 125 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 30 мг/м^2 еженедельно до 100 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м^2 еженедельно до примерно 100 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 50 мг/м^2 еженедельно до 100 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 60 мг/м^2 еженедельно до 100 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 70 мг/м^2 еженедельно до 100 мг/м^2 еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 10 мг/м^2 , 20 мг/м^2 , 30 мг/м^2 , 40 мг/м^2 , 50 мг/м^2 , 60 мг/м^2 , 70 мг/м^2 , 80 мг/м^2 , 90 мг/м^2 или 100 мг/м^2 еженедельно.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл . В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,0 мг*мин/мл . В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 4,5 мг*мин/мл . В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 4,0 мг*мин/мл . В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 3,5 мг*мин/мл . В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под

кривой от примерно 1,0 до примерно 3,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 2,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл еженедельно.

В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,5 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введением карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят радиацию. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 100 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 85 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 72 Грей.

В некоторых аспектах, соединение А или его приемлемую соль вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов после введения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту-человеку по первой схеме.

В некоторых аспектах, соединение А или его приемлемую соль вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, двух часов после введения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту-человеку по второй схеме.

Способы применения по варианту осуществления В описаны ниже.

В настоящем документе представлены способы лечения пациента-человека, страдающего местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов

белка-ингибитора апоптоза («IAP»)), где способы включают:

- (а) первую схему, включающую одновременное введение одного или нескольких антагонистов IAP, химиотерапевтического препарата на основе платины и облучения; и
- (b) вторую схему, включающую введение одного или нескольких антагонистов IAP.

В некоторых аспектах, первая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором один или несколько антагонистов IAP вводят в течение 14 дней подряд, после чего следует семь дней, в течение которых антагонист IAP не вводят. Первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины первой схемы вводят на второй день каждого 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах, вторая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят в течение 14 дней подряд, после чего следует семь дней, в течение которых антагонист IAP не вводят. В некоторых аспектах, вторая схема включает два 21-дневных цикла подряд. В некоторых аспектах, вторая схема включает три последовательных 21-дневных цикла. В некоторых аспектах, по второй схеме химиотерапевтический препарат на основе платины или облучение не вводят.

Способы лечения пациента-человека, страдающего местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов IAP, где указанные способы включают:

- (а) первую схему, включающую 21-дневный цикл, который включает введение одного или нескольких антагонистов IAP в дни 1-14 цикла, химиотерапевтического препарата на основе платины в день 2 цикла и облучение в дни 1-5, 8-12 и 15-19 цикла; и
- (b) вторую схему, включающую 21-дневный цикл, который включает введение одного или нескольких антагонистов IAP в дни 1-14 цикла

также представлены в настоящем документе. В некоторых аспектах, первая схема включает три 21-дневных цикла подряд. В некоторых аспектах, вторая схема включает три 21-дневных цикла подряд.

В некоторых аспектах, во второй схеме не вводят химиотерапевтический препарат на основе платины или облучение.

В некоторых аспектах, способ пациент-человек имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем. В некоторых аспектах, способ пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах, способ пациент-человек злоупотребляет алкоголем, У некоторых пациентов пациент-человек имеет HPV-отрицательный ОРС.

В некоторых аспектах, один или несколько антагонистов IAP выбраны из группы, состоящей из биринапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли, APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или их

фармацевтически приемлемой соли, или их комбинации. В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят первый антагонист IAP, который представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и второй антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из биринапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли и APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, и их комбинаций. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят третий антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или его фармацевтически приемлемой соли, и их комбинаций. Один или несколько антагонистов IAP можно вводить одновременно или в разное время в течение дня или во время схемы лечения.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP, который представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят от примерно 100 мг до примерно 450 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 350 мг, от примерно 150 мг до примерно 300 мг или от примерно 200 мг до примерно 250 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 100 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 150 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно

10 мг/м² еженедельно до примерно 150 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 20 мг/м² еженедельно до примерно 125 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 30 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 50 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 60 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 70 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 10 мг/м², примерно 20 мг/м², примерно 30 мг/м², примерно 40 мг/м², примерно 50 мг/м², примерно 60 мг/м², примерно 70 мг/м², примерно 80 мг/м², примерно 90 мг/м² или примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м².

В некоторых аспектах, цисплатин вводят путем медленного внутривенного вливания. В некоторых аспектах, цисплатин вводят путем медленного внутривенного вливания в течение, по меньшей мере, 45 минут, по меньшей мере, 60 минут, по меньшей мере, 90 минут или по меньшей мере, 120 минут.

В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² путем медленного внутривенного вливания в течение, по меньшей мере, 90 минут.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для человека. площадь под кривой составляет от примерно 1,0 до примерно 4,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 4,0 мг. *мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 3,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточная для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 3,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 2,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл еженедельно.

В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы

пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,5 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введением карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят радиацию. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляют подходящее количество радиации до максимум 70 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляют подходящее количество радиации до максимум 50 Грей.

В некоторых аспектах, облучение проводят в течение пяти из семи дней каждой из трех недель в 21-дневном цикле. В некоторых аспектах, облучение проводят в течение пяти из семи дней в неделю, всего от семи до девяти недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в течение пяти из семи дней в неделю в течение семи недель подряд. В некоторых аспектах, облучение вводят в течение пяти из семи дней в неделю в течение восьми недель подряд. В некоторых аспектах, облучение вводят в течение пяти из семи дней в неделю в течение девяти недель подряд.

В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд каждой из трех недель в 21-дневном цикле. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение семи-девяти недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение семи недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение восьми недель подряд. В некоторых аспектах, облучение проводят в первые пять дней подряд в течение девяти недель подряд.

В некоторых аспектах, облучение следует проводить в течение семи недель следующим образом:

а. Для общего объема опухоли («GTV») и клинического объема мишени высокого риска: 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 2,0 Грей/фракцию, всего до 70 Грей;

б. В качестве избирательного облучения (низкий риск) на местно-регионарные зоны: 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 1,6 Грей/фракцию в сутки до 56 Грей.

В некоторых аспектах, облучение представляет собой радиационную терапию с модулированной интенсивностью («IMRT»).

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят пациенту-человеку

после того, как пациент голодает в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после того, как пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль).

В некоторых аспектах, пациент-человек получает, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) в течение первых 14 дней подряд 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины на второй день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, пациент-человек получает, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) в течение до трех 21-дневных циклов подряд. В некоторых аспектах, пациент-человек получает цисплатин на 2 день первого 21-дневного цикла и карбоплатин на 2 день второго и/или третьего 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах, пациент-человек получает пять фракций облучения каждую неделю в течение от 7 до 9 недель. В некоторых аспектах, пациент-человек получает, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) в течение 14 дней подряд после последней дозы облучения.

Способы лечения пациентов-людей с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающие введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли), где пациент-человек, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем, где способы включают:

(е) первую схему, включающую одновременное введение одного или нескольких антагонистов IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли), химиотерапевтического препарата на основе платины и облучения;

(f) вторую схему, включающую введение одного или нескольких антагонистов IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли) также предоставляются.

В некоторых аспектах, первая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) и химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят в течение 14 дней подряд, и затем в течение семи дней, когда не вводят антагонист IAP или химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины. В некоторых аспектах, первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, вторая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором по меньшей мере, один антагонист IAP вводят в течение 14 дней подряд, после чего следует семь дней, в течение которых антагонист IAP не вводят. В некоторых аспектах, вторая схема включает два 21-дневных цикла подряд. В некоторых аспектах, во второй схеме не вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины

или облучение.

В некоторых аспектах, один или несколько антагонистов IAP выбраны из группы, состоящей из биринапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли, APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или их фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят первый антагонист IAP, который представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и второй антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из биринапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли, и APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, и их комбинаций. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят третий антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или его фармацевтически приемлемой соли и их комбинаций. Один или несколько антагонистов IAP можно вводить одновременно или в разное время в течение дня или во время схемы лечения.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP, который представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят от примерно 100 мг до примерно 450 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 350 мг, от примерно 150 мг до примерно 300 мг или от примерно 200 мг до примерно 250 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 100 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 150 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят разное количество, по меньшей мере, одного антагониста IAP (например, соединения А или фармацевтически приемлемой соли) в пересчете на его свободное основание в первой и второй схемах. В некоторых

аспектах, пациенту-человеку вводят более высокую дозу, по меньшей мере, одного антагониста IAP (например, соединения А или фармацевтически приемлемой соли) в первой схеме, чем во второй схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят более высокую дозу, по меньшей мере, одного антагониста IAP (например, соединения А или фармацевтически приемлемой соли) во второй схеме, чем в первой схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят одинаковую дозу, по меньшей мере, одного антагониста IAP (например, соединения А или фармацевтически приемлемой соли) ежедневно, как по первой, так и по второй схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 100 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, как по первой, так и по второй схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 150 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, как по первой, так и по второй схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или фармацевтически приемлемой соли, в пересчете на его свободное основание, ежедневно, как по первой, так и по второй схеме.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят внутривенно. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является цисплатин. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до примерно 150 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 20 мг/м² еженедельно до примерно 125 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 30 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 50 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 60 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 70 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 10 мг/м², примерно 20 мг/м², примерно 30 мг/м², примерно 40 мг/м², примерно 50 мг/м², примерно 60 мг/м², примерно 70 мг/м², примерно 80 мг/м², примерно 90 мг/м² или примерно 100 мг/м² еженедельно. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м².

В некоторых аспектах, цисплатин вводят путем медленного внутривенного вливания. В некоторых аспектах, цисплатин вводят путем медленного внутривенного вливания в течение, по меньшей мере, 45 минут, по меньшей мере, 60 минут, по меньшей мере, 90 минут или, по меньшей мере, 120 минут.

В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² путем

медленного внутривенного вливания в течение, по меньшей мере, 90 минут.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 4,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 4,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 3,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 3,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 2,5 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 2,0 мг*мин/мл. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл, еженедельно.

В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 3,5 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,0 до примерно 5,5 каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

В некоторых аспектах, лечение можно начинать с введения цисплатина и продолжать введением карбоплатина вместо цисплатина.

В некоторых аспектах, перед каждым введением химиотерапевтического препарата на основе платины по первой схеме, клиренс креатина пациента-человека должен составлять >59 мл/мин/1,73м². В некоторых аспектах, перед каждым введением химиотерапевтического препарата на основе платины по первой схеме, у пациента-человека не должно быть нейротоксичности или ототоксичности степени 2 или выше.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку также вводят радиацию. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 100 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется

подходящее количество радиации до максимум 85 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 70 Грей. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 50 Грей. В некоторых аспектах, радиация представляет собой IMRT.

В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 70 Грей по первой схеме. В некоторых аспектах, пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 50 Грей. В некоторых аспектах, радиация представляет собой IMRT. В некоторых аспектах, радиационную терапию следует проводить в течение семи недель следующим образом:

а. На общий объем опухоли («GTV»): 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 2,0 Грей/фракцию, всего до 70 Грей;

б. В качестве избирательного облучения местно-регионарных областей: 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 2,0 Грей/фракцию до 50 Грей.

В некоторых аспектах, если радиационная терапия откладывается по административным причинам, общая запланированная доза может быть введена до девятой недели первой схемы.

В некоторых аспектах, для того, чтобы пациенту-человеку можно было пройти радиационную терапию (например, IMRT), в 1 день второго и третьего циклов первой схемы, пациент-человек должен соответствовать следующим критериям: $\geq 1000/\text{мм}^3$ (на микролитр) ANC (абсолютное количество нейтрофилов), $\geq 75000/\text{мм}^3$ (на микролитр) тромбоцитов, $\text{Hb} \geq 8,0$ г/дл, альбумин $\geq 1,8$ г/дл, $\text{ALT/AST} \leq 5 \text{ ULN}$, общий билирубин $\leq 2 \text{ ULN}$.

В некоторых аспектах, когда необходимо проводить как радиационную терапию, так и химиотерапию на основе платины, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить за 30 минут - 3 часа до введения химиотерапии на основе платины. В некоторых аспектах, когда необходимо вводить как радиационную терапию, так и химиотерапию на основе платины, химиотерапию на основе платины можно вводить перед радиационной терапией.

В некоторых аспектах, в дни, когда проводится только радиационная терапия, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) должен вводиться перед радиационной терапией.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемая соль) должен приниматься пациентом-человеком утром. В некоторых аспектах, введение дозы, по меньшей мере, одного антагониста IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли) задерживается по причине, не связанной с токсичностью, пациент-человек может принять дозу антагониста IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли) не позднее, чем через шесть часов после обычного времени приема. Если задержка превышает шесть часов, пациент-человек должен дождаться следующего

запланированного приема.

В некоторых аспектах, если у пациента-человека возникает рвота после введения, по меньшей мере, одного антагониста IAP (фармацевтического препарата, например, соединения А или его приемлемой соли), не следует повторно вводить дополнительные дозы антагониста IAP. Скорее, пациент-человек должен подождать до следующего запланированного приема.

В некоторых аспектах, если лечение пациента-человека прерывается по причине, не вызванной побочной реакцией, связанной с, по меньшей мере, одним антагонистом IAP (например, соединением А или его фармацевтически приемлемой солью), лечение можно возобновить в той же дозе, только если пациенту не требуется более одного перерыва в лечении за цикл, и перерыв длится не более трех дней подряд.

В некоторых аспектах, пациент-человек должен пропустить не более двух доз радиационной терапии (например, IMRT) в течение одной недели. В некоторых аспектах, если две дозы радиационной терапии (например, IMRT) пропущены в течение одной недели, вторую фракцию можно добавить в день той же недели. В некоторых аспектах, две фракции радиационной терапии (например, IMRT) должны быть разделены минимум шестью часами.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после того, как пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) по первой схеме.

В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, двух часов. В некоторых аспектах, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после того, как пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) по второй схеме.

В некоторых аспектах, один или более антагонистов IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят пациенту-человеку в комбинации с антагонистом рецептора 5-HT₃, дексаметазоном и/или апрепитантом. В некоторых аспектах, антагонист рецептора 5-HT₃ представляет собой гранисетрон или паланосетрон. В некоторых аспектах, антагонист рецептора 5-HT₃ не является ондансетроном.

В некоторых аспектах, один или несколько антагонистов IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) не вводят в комбинации с грейпфрутовым соком, продуктами, содержащими грейпфрут, зверобоем продырявленным (millepertuis) или продуктами, содержащими зверобоем

продырявленным. В некоторых аспектах, одновременный прием ингибиторов/индукторов Р-гр с одним или несколькими антагонистами IAP (например, соединением А или его фармацевтически приемлемой солью) запрещен. В некоторых аспектах, одновременный прием или введение СУР3А4 лекарственных средств с низким терапевтическим индексом (лекарственных средств, метаболизированных СУР3А4, для которых диапазон между эффективной и токсической концентрацией низок) или субстратами, чувствительными к СУР3А4 (лекарственными средствами, для которых метаболизм СУР3А4 очень чувствителен к небольшим изменениям метаболических способностей СУ3А4) с одним или несколькими антагонистами IAP (например, Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью) запрещен. В некоторых аспектах, одновременный прием с одним или несколькими антагонистами IAP (например, Соединением А или его фармацевтически приемлемой солью) амиодарона, аторвастатина, карбамазепина, кларитромицина, дилтиазема, дронедафона, дипиридамола, эритромицина, фидаксомицина, гидрохинидина, итраконазола, кетоконазола, лансопразола, мирабегрона, пропафенона, хинина, хинидина, ранолазина, ретигабина, телитромицина, тикагрелора, улипристала, верапамила, альфузозина, апиксабана, дапоксетина, артеметера, атазанавира, аторвастатина, аванафила, бозентана, бромокриптина, эрготамина дигидрата, домперидона, эбастина, элетриптана, эплеренона, эрготамина, фезотеродина, галофантрина, ивабрадина, люмефантрина, мизоластина, манидипина, пипераквина, кветиапина, ривароксабана, рупатадина, силденафила, симвастатина, солифенацина, тадалафила, тамсулозина, толтероидина, варденафила или ворионазола запрещен.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А используется антагонист IAP, отличный от соединения А, как описано в настоящем документе выше для варианта осуществления В.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, избегают одновременного введения лекарственных средств, имеющих известный риск удлинения интервала QTc.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, одновременное введение терапии против фактора некроза опухоли (анти-TNF) (например, как описано в «Anti-TNF therapy: past, present and future» by Claudia Monaco, Jagdeep Nanchahal, Peter Taylor, Marc Feldmann, International Immunology, Volume 27, Issue 1, January 2015, Pages 55-62, <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu102>) с одним или несколькими антагонистами IAP (например, соединением А или его фармацевтически приемлемой солью) запрещено.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, живая аттенуированная вакцинация запрещена во время лечения Debio 1143. В некоторых аспектах, живая аттенуированная вакцинация запрещена во время первой и второй схем по вариантам осуществления А или В. В некоторых аспектах, живая аттенуированная вакцинация запрещена в течение 30 дней до первой схемы варианта осуществления А или В. В некоторых аспектах, живая аттенуированная вакцинация

запрещена в течение 30 дней до первой схемы варианта осуществления А или В и во время первой схемы варианта осуществления А или В. В некоторых аспектах, вакцинация живой аттенуированной вакциной запрещена в течение 30 дней до первой схемы по варианту осуществления А или В и во время первой и второй схем по варианту осуществления А или В. В некоторых аспектах, вакцинация живой аттенуированной вакциной запрещена в течение 90 дней после окончания лечения.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, цисплатин вводят каждые три недели. В некоторых аспектах, цисплатин вводят на 2 день каждого 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе от примерно 50 мг/м² или более до примерно 100 мг/м² или менее на 2 день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 50 мг/м² на 2 день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 75 мг/м² на 2 день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² на 2 день 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, цисплатин сначала вводят в дозе примерно 100 мг/м² на 2 день, по меньшей мере, первого 21-дневного цикла, и уменьшенную дозу вводят на 2 день, по меньшей мере, одного более позднего 21-дневного цикла после того, как наблюдается токсичность, связанная с лечением. В некоторых из этих аспектов, дозу снижают до 75 мг/м² или 50 мг/м².

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В карбоплатин вводят каждые три недели. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят на 2 день каждого 21-дневного цикла. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят на 2 день каждого 21-дневного цикла, так что достигается AUC карбоплатина от 4 до 5 мг мин/мл. В некоторых аспектах, цисплатин первоначально вводят на 2 день, по меньшей мере, первого 21-дневного дневного цикла, и карбоплатин вводят на 2 день по меньшей мере, одного последующего 21-дневного цикла после того, как наблюдается токсичность, связанная с лечением цисплатином.

В некоторых аспектах, в связи со способами, описанными в настоящем документе, например, вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, цисплатин первоначально вводят на 2 день, по меньшей мере, первого 21-дневного цикла, и если наблюдается токсичность, связанная с цисплатином, или сниженную дозу цисплатина вводят на 2 день, по меньшей мере, одного более позднего 21-дневного цикла, и/или карбоплатин вводят на 2 день, по меньшей мере, одного более позднего 21-дневного цикла. В некоторых из этих аспектов, дозу цисплатина снижают до 75 мг/м² или 50 мг/м². В некоторых аспектах, карбоплатин вводят так, чтобы была достигнута AUC от 4 до 5 мг мин/мл.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины, например, цисплатин или карбоплатин, вводят путем медленной внутривенной инфузии в

течение, по меньшей мере, 45 минут, по меньшей мере, 60 минут, по меньшей мере, 90 минут или по меньшей мере, 120 минут.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, цисплатин вводят путем внутривенной инфузии в течение, по меньшей мере, 90 минут. В некоторых аспектах, цисплатин вводят каждые три недели на 2 день каждого 21-дневного цикла путем внутривенной инфузии в течение, по меньшей мере, 90 минут. В некоторых аспектах, цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м^2 каждые три недели на 2 день каждого 21-дневного цикла путем внутривенной инфузии в течение не менее 90 минут.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, карбоплатин вводят путем внутривенной инфузии в течение, по меньшей мере, 90 минут. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят каждые три недели на 2 день каждого 21-дневного цикла путем внутривенной инфузии в течение, по меньшей мере, 90 минут. В некоторых аспектах, карбоплатин вводят в такой дозе, чтобы AUC карбоплатина составляла от 4 до 5 мг мин/мл каждые три недели на 2 день каждого 21-дневного цикла путем внутривенной инфузии в течение, по меньшей мере, 90 минут.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, по первой схеме осуществления А или В, пациенту-человеку проводят облучение общего объема опухоли в общем количестве максимум до 70 Грей. В некоторых аспектах, облучение общего объема опухоли осуществляется несколькими фракциями с 1 фракцией в день по 2,0 Грей на фракцию. В некоторых аспектах, облучение общего объема опухоли осуществляется несколькими фракциями с 1 фракцией в день по 2,0 Грей на фракцию в течение 5 дней/7 дней, всего до 35 фракций. В некоторых из этих аспектов, радиация представляет собой IMRT.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, по первой схеме по варианту осуществления А или В, пациенту-человеку проводят облучение общего объема опухоли (например, первичной опухоли) общей интенсивностью до 70 Грей, и сниженной дозой облучения (избирательное облучение) в общем количестве до максимум 56 Грей на местно-регионарные области (субклинические участки с низким риском, такие как узлы на периферии первичной опухоли). В некоторых аспектах, избирательное облучение местно-регионарных областей проводят несколькими фракциями с 1 фракцией в сутки 1,6 Грей на фракцию. В некоторых аспектах, избирательное облучение местно-регионарных областей проводят несколькими фракциями с 1 фракцией в сутки, 1,6 Грей на фракцию в течение 5 дней/7 дней до всего 35 фракций. В некоторых аспектах, избирательное облучение местно-регионарных областей проводят несколькими фракциями с 1 фракцией в день по 1,6 Грей на фракцию, и облучение общего объема опухоли проводят несколькими фракциями с 1 фракцией в сутки по 2,0 Грей на фракцию. В некоторых аспектах, избирательное облучение местно-регионарных областей обеспечивается несколькими

фракциями с 1 фракцией в день по 1,6 Грей на фракцию в течение 5 дней/7 дней, всего до 35 фракций, и облучение общего объема опухоли проводится несколькими фракциями с 1 фракцией в день по 2,0 Грей на фракцию в течение 5 дней/7 дней, всего до 35 фракций. В некоторых из этих аспектов радиация представляет собой IMRT.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, радиационную терапию проводят в течение семи недель следующим образом:

а. На общий объем опухоли («GTV»): 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 2,0 Грей/фракцию, всего до 70 Грей;

б. В качестве избирательного облучения местно-регионарных областей: 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 1,6 Грей/фракцию до 56 Грей.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В пациенту-человеку вводят по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят пациенту-человеку после голодания в течение ночи, т. е. после пробуждения и перед завтраком. Это обычно делается рано утром, например, между 6 утра и 9 утра.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после того, как пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль).

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, в дни, когда должны быть введены облучение и химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят между 3 часами и 30 минутами до введения химиотерапевтического препарата на основе платины. Перед облучением, например, IMRT. В некоторых аспектах, в дни, когда должны быть введены облучение и химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины, по меньшей мере, один антагонист IAP, например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, вводят между 3 часами и 30 минутами до химиотерапевтического препарата на основе платины, например, цисплатина или карбоплатина, и химиотерапевтический препарат на основе платины вводят перед облучением, например, IMRT.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, в дни, когда следует вводить IMRT и цисплатин или карбоплатин, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят между 3 часами и 30 минутами до цисплатина или карбоплатина. В некоторых аспектах, в дни, когда необходимо провести IMRT и

химиотерапевтический препарат на основе платины, цисплатин или карбоплатин вводят до IMRT. В некоторых аспектах, в дни, когда должны быть введены IMRT и цисплатин или карбоплатин, Соединение А или его приемлемую соль вводят между 3 часами и 30 минутами до введения цисплатина или карбоплатина, и цисплатин или карбоплатин вводят перед IMRT.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, в дни, когда облучение должно быть проведено без химиотерапевтического препарата на основе платины, по меньшей мере, один антагонист IAP, например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перед облучением, например, IMRT.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в частности, в первой схеме варианта осуществления А или В, в дни, когда IMRT следует вводить без химиотерапевтического препарата на основе платины, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перед IMRT.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В вторая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после того, как пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) по первой схеме. В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, в первой схеме пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа до введения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, один час после введения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту-человеку.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа. В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после того, как пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) по второй схеме. В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, по второй схеме пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа до введения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, один час

после введения соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту-человеку.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, признаки одного или нескольких пунктов прилагаемой формулы изобретения могут быть объединены с одним или несколькими признаками, описанными в настоящем описании выше и/или ниже. Аналогично, любой из следующих аспектов (а)-(q) могут быть объединены с одним или несколькими признаками, описанными в настоящем описании выше и/или ниже:

(а) Способ лечения пациента-человека с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту соединения А или его приемлемой соли, цисплатина или карбоплатина и IMRT в течение, по меньшей мере, одного цикла продолжительностью 21 день.

(b) Способ по аспекту (а), где соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят с 1 по 14 день, по меньшей мере, одного цикла продолжительностью 21 день в дозе, соответствующей от 100 мг в сутки или более до 200 мг в сутки или менее соединения А в виде его свободного основания.

(с) Способ по аспекту (b), где соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, соответствующей 200 мг в сутки соединения А в виде его свободного основания.

(d) Способ по аспекту (b) или (с), где соединение А или его фармацевтически приемлемую соль первоначально вводят, по меньшей мере, один раз в дозе, соответствующей 200 мг в сутки соединения А в виде его свободного основания, и где затем соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят, по меньшей мере, один раз в сниженной дозе, соответствующей 150 мг в день или 100 мг в сутки соединения А в виде его свободного основания.

(е) Способ по аспекту (b), (с) или (d), где соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят после, по меньшей мере, 1 часа голодания.

(f) Способ по аспекту (е), где соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят с последующим голоданием в течение, по меньшей мере, 1 часа.

(g) Способ по аспекту (f), где цисплатин вводят на 2 день, по меньшей мере, одного цикла из 21 дня в дозе от 50 мг/м² в сутки или более до 100 мг/м² в сутки или менее.

(h) Способ по аспекту (g), где цисплатин вводят в дозе 100 мг/м² в сутки.

(i) Способ по аспекту (g) или (h), где цисплатин первоначально вводят, по меньшей мере, один раз в дозе 100 мг/м² в сутки, и затем цисплатин вводят, по меньшей мере, один раз в сниженной дозе 50 мг/м² в сутки или 75 мг/м² в сутки.

(j) Способ по аспекту (g), (h) или (i), где цисплатин вводят путем внутривенной инфузии в течение периода времени, по меньшей мере, 90 мин.

(k) Способ по аспекту (j), где IMRT вводят в общий объем опухоли фракциями по 1 фракции в каждый из 5 дней в течение 7 дней, т.е. в дни 1-5, 8-12 и 15-19 из 21-дневного цикла, каждая фракция имеет радиацию 2,0 Грей.

(l) Способ по аспекту (k), где плановое облучение местно-регионарных областей проводят фракциями по 1 фракции в каждый из 5 дней в течение 7 дней, т.е. в дни 1-5, 8-12 и 15-19 21-дневного цикла, каждая фракция имеет радиацию 1,6 Грей.

(m) Способ по аспекту (l), где в дни, когда вводят соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, цисплатин или карбоплатин и IMRT, сначала вводят соединение А или его фармацевтически приемлемую соль с последующим введением цисплатина или карбоплатина, и затем вводят IMRT.

(n) Способ по любому из аспектов (a)-(m), где цисплатин вводят, по меньшей мере, в течение первого цикла, и где, если возникают связанные с цисплатином токсичность или побочные эффекты, доза цисплатина может быть снижена, например, на 25% от предыдущей дозы, или цисплатин можно заменить на карбоплатин. Если токсичность, связанная с цисплатином, или нежелательные явления сохраняются после снижения дозы цисплатина, доза цисплатина может быть дополнительно снижена, или цисплатин может быть заменен на карбоплатин.

(o) Способ по аспекту (m) или (n), где соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, цисплатин или карбоплатин и IMRT вводят в течение трех циклов по 21 дню такой комбинированной терапии.

(p) Способ по аспекту (o), где после окончания трех циклов комбинированной терапии, соединение А вводят в виде монотерапии без введения какого-либо из цисплатина, карбоплатина и IMRT в течение, по меньшей мере, одного цикла продолжительностью 21 день, где соединение А вводят с 1 по 14 день, по меньшей мере, одного цикла продолжительностью 21 день.

(q) Способ в соответствии с аспектом (m), (n), (o) или (p), где пациент соответствует одному или нескольким из следующих критериев:

(i) пациент-человек имеет положительный анамнез курения, особенно 10 пачко-лет или более;

(ii) пациент-человек злоупотребляет алкоголем, потребляя в среднем 21 порцию алкоголя в неделю или более;

(iii) пациент-человек не имеет истории заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ);

(iv) пациент-человек не имеет других инфекций, таких как вирусные, и/или бактериальные, и/или грибковые инфекции, требующие системного лечения;

(v) у пациента-человека нет активного неконтролируемого воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена или тяжелый распространенный псориаз, требующего постоянного лечения препаратами против фактора некроза опухоли (TNF);

(vi) у пациента-человека нет нарушений сердечно-сосудистой функции или клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний;

(vii) у пациента-человека нет симптоматического заболевания легких, требующего постоянной или периодической подачи кислорода;

(viii) у пациента-человека нет некомпенсированного или симптоматического цирроза печени, который показывает оценку по Чайлд-Пью В или С;

(ix) пациент-человек страдает местнораспространенной плоскоклеточной карциномой головы и шеи, которая находится на стадии III, IVA или IVB в соответствии со TNM стадированием Американского объединенного комитета по раку («AJCC») версии 7.0 (2010) или 8,0 (2018). Система стадирования TNM основана на степени распространения опухоли (T), степени распространения в лимфатические узлы (N) и наличии метастазов (M);

(x) пациент-человек или LA-SCCHN несет одну или несколько мутаций гена p53.

Например, лечение, указанное в пунктах (a)-(o) и (q) в предыдущем абзаце, может быть включено в качестве первой схемы лечения в схемы лечения, включая первую и вторую схемы, как описано выше.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, лечение антагонистом IAP и особенно соединением А можно использовать для сенсibilизации опухолевых клеток к CRT путем стимулирования апоптоза (запрограммированной гибели клеток) и усиления противоопухолевого иммунитета.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, лечение антагонистом IAP и особенно соединением А можно использовать для оптимизации эффективности химиорадиационной терапии (CRT) при совместном введении.

В настоящем документе также представлен способ лечения пациента-человека, имеющего локально-распространенную плоскоклеточную карциному, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, антагониста ингибитора белка апоптоза («IAP») (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли), где способ состоит из схемы, описанной выше, для первой схемы любого из аспектов любого из вариантов осуществления А и В.

В любом аспекте способов, описанных в настоящем документе, например, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, когда встречается конкретная токсичность или нежелательное явление, любая модификация лечения, соответствующая такой токсичности или нежелательному явлению и указанная как «действие» в Таблице 4 или, альтернативно, в таблицах 5 или 6, могут быть объединены с любым из признаков таких способов. В любых аспектах способов, описанных в настоящем документе, например, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, когда отмечаются две или несколько конкретных токсичностей или нежелательных явлений, любые соответствующие модификации лечения, соответствующие такой токсичности или нежелательным явлениям и перечисленные как «действия» в Таблице 4 или, альтернативно, в Таблицах 5 или 6, могут быть объединены с любым из признаков таких способов.

3. Пациенты

Пациенты, которых можно лечить в соответствии с вариантом осуществления А, описаны ниже.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее не получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию) местнораспространенной плоскоклеточной карциномы. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию) для рака, отличного от местнораспространенной плоскоклеточной карциномы (например, рака молочной железы, лимфомы). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее подвергался хирургическому лечению местнораспространенной плоскоклеточной карциномы, но не получал другой вид лечения (например, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию) местнораспространенной плоскоклеточной карциномы, расположенной не на голове или шее.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома является неоперабельной. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в стадии III, стадии IVA или стадии IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, у пациента имеется местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи является неоперабельной. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома головы и шеи области представляет собой рак ротоглотки. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV) (по данным иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, рак ротоглотки связан с папилломавирусом человека (HPV) (по данным иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома головы или шеи относится к стадии III, стадии IVA или стадии IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

Пациенты, которых можно лечить в соответствии с вариантом осуществления В, описаны ниже.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек имеет положительный анамнез курения. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек злоупотребляет алкоголем. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек имеет HPV-отрицательный ОРС. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек имеет положительный анамнез курения, злоупотребляет алкоголем и/или имеет HPV-отрицательный ОРС.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее не получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию) местнораспространенной плоскоклеточной карциномы. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию) для рака, отличного от местнораспространенной плоскоклеточной карциномы (например, рака молочной железы, лимфомы). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее подвергался хирургическому лечению местнораспространенной плоскоклеточной карциномы, но не получал другой вид лечения (например, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, пациент-человек ранее получал лечение (например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, радиационную терапию, иммунотерапию) по поводу местнораспространенной плоскоклеточной карциномы, расположенной не на голове или шее.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома является неоперабельной. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома находится в стадии III, стадии IVA или стадии IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, у пациента имеется местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи является неоперабельной. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из ротоглотки, гортани и гортаноглотки. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная плоскоклеточная карцинома головы и шеи области представляет собой рак ротоглотки. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV) (по данным иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, рак ротоглотки связан с папилломавирусом человека (HPV) (по данным иммуногистохимии p16 (ИНС)). В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, местнораспространенная

плоскоклеточная карцинома головы или шеи относится к стадии III, стадии IVA или стадии IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, пациент-человек имеет положительный анамнез курения в течение 10 пачко-лет. В некоторых аспектах, пациент-человек злоупотребляет алкоголем, потребляя в среднем 21 порцию алкоголя в неделю. Пациент-человек имеет положительный анамнез курения в течение 10 пачко-лет и/или злоупотребляет алкоголем, потребляя в среднем 21 порцию алкоголя в неделю.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, пациент-человек не имеет в анамнезе инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, у пациента-человека нет других инфекций, таких как вирусная, и/или бактериальная, и/или грибковая инфекция, требующая системного лечения.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, у пациента-человека отсутствует активное неконтролируемое воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена или тяжелый распространенный псориаз, требующее постоянного лечения фактором некроза опухоли (TNF).

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, пациент-человек не имеет нарушение сердечно-сосудистой функции или клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, включая любое из следующего:

- a. Текущая или в анамнезе неконтролируемая или симптоматическая ишемическая миокардиопатия;
- b. Известная фракция выброса левого желудочка $<50\%$, гипертрофия левого желудочка, аритмии, брадикардия (частота сердечных сокращений <50 ударов в минуту);
- c. Инфаркт миокарда или тяжелая/нестабильная стенокардия в анамнезе
- d. Застойная сердечная недостаточность ≥ 3 степени по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- e. Врожденный синдром удлиненного интервала QT;
- f. Семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT;
- g. Симптоматическая легочная эмболия;
- h. Текущие или в анамнезе транзиторных ишемических атак или инсульта;
- i. QTс с использованием формулы Фридерика (QTсF): интервал >450 мс для мужчин и >470 мс для женщин.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, пациент-человек не имеет симптоматическое легочное заболевание, требующее постоянной или периодической подачи кислорода.

В некоторых аспектах, связанных с вариантом осуществления А или вариантом осуществления В, у пациента-человека нет некомпенсированного или симптоматического цирроза печени с оценкой В или С по шкале Чайлд-Пью. В некоторых аспектах, у пациента-человека нет некомпенсированного или симптоматического цирроза печени с оценкой В по шкале Чайлд-Пью.

В некоторых аспектах, связанных со способами, описанными в настоящем документе, например, связанных с вариантами осуществления А или В, пациент-человек страдает от местнораспространенной плоскоклеточной карциномы головы и шеи, которая имеет стадию III, IVA или IVB по системе стадирования TNM Американскому объединенному комитету по раку («AJCC»), версия 7.0 (2010) или 8.0 (2018). Система стадирования TNM основана на размере опухоли (Т), степени распространения на лимфатические узлы (N) и наличие метастазов (M).

В некоторых аспектах, связанных с вариантами осуществления А или В, пациент-человек или LA-SCCHN несет одну или несколько мутаций гена p53.

IV. Фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции варианта осуществления А описаны ниже.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А находится в форме свободного основания. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, fumarата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфата, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолята, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себагината и сукцината. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемая соль вводят в виде твердой дозированной формы. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, твердая дозированная форма содержит количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, соответствующее примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг,

примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания. Количество соединения А в виде его фармацевтически приемлемой соли будет регулироваться в зависимости от массы формы соли, которая должна быть включена в твердую дозированную форму.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде водного раствора. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл, от примерно 10 мг/мл до примерно 40 мг/мл или от примерно 10 мг/мл до примерно 30 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 40 мг/мл или примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят один, два, три или четыре раза в сутки.

Фармацевтические композиции варианта осуществления В описаны ниже.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А находится в форме свободного основания. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, фумарата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфоната, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолята, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината. В некоторых аспектах

вышеупомянутых способов, фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемая соль вводят в виде твердой дозированной формы. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, твердая дозированная форма содержит количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, соответствующее примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания. Количество соединения А в виде его фармацевтически приемлемой соли будет регулироваться в зависимости от массы формы соли, которая должна быть включена в твердую дозированную форму.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде водного раствора. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл, от примерно 10 мг/мл до примерно 40 мг/мл или от примерно 10 мг/мл до примерно 30 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 40 мг/мл или примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, раствор (например, водный раствор) содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

В некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки. В

некоторых аспектах вышеупомянутых способов, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят один, два, три или четыре раза в сутки.

V. Фармацевтическое применение и наборы

В некоторых аспектах, изобретения, в настоящем документе представлено применение антагониста ингибитора белка апоптоза («IAP») (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли) в производстве лекарственного средства для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы любым из способов, описанных в настоящем изобретении (например, способов, описанных в вариантах осуществления А и В).

В некоторых аспектах, лекарственное средство представляет собой твердую дозированную форму. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, соответствующем примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания. Количество соединения А в виде фармацевтически приемлемой соли будет регулироваться в зависимости от массы солевой формы, включаемой в твердую дозированную форму.

В некоторых аспектах, лекарственное средство представляет собой раствор или может быть составлено в виде раствора перед применением. В некоторых аспектах, раствор представляет собой водный раствор. В некоторых аспектах, раствор вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл, от примерно 10 мг/мл до примерно 40 мг/мл или примерно 10 мг от примерно 30 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 40 мг/мл или примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

Также в настоящем документе предусмотрен набор, включающий:

(а) первую фармацевтическую композицию, содержащую антагонист ингибитора

белка апоптоза («IAP») (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль); и

(b) вкладыш с инструкцией по применению первой фармацевтической композиции для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы любым из способов, описанных в настоящем изобретении (например, описанных в вариантах осуществления А и В).

В некоторых аспектах, первая фармацевтическая композиция представляет собой твердую дозированную форму. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма содержит количество соединения А или его фармацевтически приемлемую соль, соответствующее примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания. Количество соединения А в виде фармацевтически приемлемой соли будет регулироваться в зависимости от массы солевой формы, которая должна быть включена в твердую дозированную форму.

В некоторых аспектах, первая фармацевтическая композиция представляет собой раствор или может быть составлена в виде раствора перед применением. В некоторых аспектах, раствор представляет собой водный раствор. В некоторых аспектах, раствор вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл, от примерно 10 мг/мл до примерно 40 мг/мл или примерно от 10 мг/мл до примерно 30 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 40 мг/мл или примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

В некоторых аспектах, набор дополнительно включает: (с) вторую фармацевтическую композицию, содержащую химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины, как описано в настоящем изобретении (например, такое, как описано в вариантах осуществления А и В). В некоторых аспектах, вкладыш дополнительно содержит инструкции по применению второй фармацевтической композиции для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы любым из

способов, описанных в настоящем изобретении (например, описанных в вариантах осуществления А и В).

Также в настоящем документе представлено применение антагониста ингибитора белка апоптоза («IAP») (например, соединения А или его приемлемой соли) в производстве лекарственного средства для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы, где антагонист IAP вводят в комбинации с химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины. В настоящем документе также представлено применение антагониста IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли) вместе с химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины в производстве набора для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы, где набор включает пункты (а), (b) и (с), как описано выше. В настоящем документе также представлена комбинация антагониста IAP (например, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли) с химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы.

В некоторых аспектах, антагонист IAP (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль) вводят, как описано выше для него по первой схеме любого из аспектов любого из вариантов осуществления А и В.

В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины выбрано из группы, состоящей из таких химиотерапевтических лекарственных средств на основе платины, как описано в вариантах осуществления А и В. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой цисплатин. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины представляет собой карбоплатин. В некоторых аспектах, химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят, как описано выше для него, по первой схеме любого из аспектов любого из вариантов осуществления А и В.

В некоторых аспектах, комбинация дополнительно включает облучение. В некоторых аспектах, облучение представляет собой радиационную терапию с модулированной интенсивностью («IMRT»). В некоторых аспектах, облучение проводят, как описано выше для него, по первой схеме любого из аспектов любого из вариантов осуществления А и В.

В некоторых аспектах, лекарственное средство соединения А представляет собой твердую дозированную форму. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку. В некоторых аспектах, твердая дозированная форма содержит количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, соответствующее примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг,

примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг Соединения А в виде его свободного основания. Количество Соединения А в виде фармацевтически приемлемой соли будет регулироваться в зависимости от массы солевой формы, включаемой в твердую дозированную форму. В некоторых аспектах, лекарственное средство соединения А представляет собой раствор или может быть составлено в растворе перед применением. В некоторых аспектах, раствор представляет собой водный раствор. В некоторых аспектах, раствор вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл, от примерно 10 мг/мл до примерно 40 мг/мл или от примерно 10 мг/мл до примерно 30 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 10 мг/мл, примерно 20 мг/мл, примерно 25 мг/мл, примерно 30 мг/мл, примерно 40 мг/мл или примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания. В некоторых аспектах, раствор содержит соединение А или его приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

Примеры

Понятно, что примеры и аспекты, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в свете этого будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки.

Пример 1

Определяют максимально переносимую дозу (MTD) Debio 1143 в комбинации с одновременной химиорадиационной терапией (CRT) у пациентов с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой головы и шеи (LA-SCCHN).

Дополнительно, для каждого уровня дозы Debio 1143 (DL) и в целом, по варианту 1 этого примера:

(а) оценивают профиль безопасности Debio 1143 в комбинации с одновременной CRT;

(b) оценивают противоопухолевую активность рекомендуемой дозы (RD) Debio 1143 в комбинации с одновременной CRT в исследуемой популяции.

В варианте 2 этого примера в дополнение к пунктам (а) и (b) варианта 1 исследуют следующие пункты (c)-(f):

(c) изучают фармакокинетику (ФК) Debio 1143 и цисплатина при введении в комбинации с радиационной терапией, и изучают потенциал межлекарственных взаимодействий Debio 1143 в комбинации с цисплатином;

(d) исследуют фармакодинамические (ФД) биомаркеры активности Debio 1143 в

комбинации с одновременной CRT;

(е) изучают взаимосвязи ФК/ФД, ФК/эффективность, ФК/безопасность, ФД/эффективность и ФД/безопасность и фармакогенетические (ФГ) факторы, которые могут влиять на ФК Debio 1143; и

(f) исследуют фармакогеномные и опухолевые ФГ факторы.

На фазе скрининга субъектов оценивают и стадируют с использованием системы стадирования Американского объединенного комитета по раку («AJCC») 1998. Субъекты имеют не оперированную, ранее не леченную стадию III, стадию IVA или стадию IVB LA-SCCHN (по системе стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998 с T $\geq$ 2, N0-3 M0).

Увеличивающиеся дозы Debio 1143 добавляют CRT. Debio 1143 вводят перорально ежедневно в течение 14 дней каждые три недели (в дни 1-14, 22-35 и 43-56). Начальная доза Debio 1143 в этом комбинированном исследовании составляет 100 мг/день в течение 14 дней каждые 21 день. Общая вводимая доза Debio 1143 на уровне начальной дозы составляет 1400 мг на цикл. Лечение Debio 1143 прекращают совсем, если радиационная терапия (RT) была преждевременно прекращена. Лечение Debio 1143 продолжают, если применение цисплатина было прекращено.

Цисплатин вводят внутривенно в течение 1 часа в дозе 100 мг/м² (за 3 цикла - 2 день, 23 день и 44 день). Цисплатин вводят перед облучением. Гидратацию и противорвотные средства назначают в соответствии со стандартами лечения. Стандартную фракционную радиационную терапию первичной опухоли проводят ежедневно в течение 5 дней в неделю в общей дозе 70 Гр суточными фракциями по 2 Гр в течение 7 недель. Области лимфоузлов, клинически не пораженные опухолью, получают суммарную дозу 50 Гр.

Радиационную терапию прерывают максимум на 10 дней, всего, чтобы разрешить/уменьшить радиохимическую токсичность.

Большинство участников исследования находятся на очень поздних стадиях, имеют большой анамнез курения, и почти 90% ОРС имеют HPV-p16-отрицательный статус.

Максимально переносимая доза Debio 1143 составляет 200 мг. Debio 1143 значительно улучшает эффективность у пациентов с LA-SCCHN высокого риска по сравнению с CRT+плацебо. Debio 1143 также демонстрирует предсказуемый и управляемый профиль безопасности без существенной дополнительной токсичности по сравнению со стандартной CRT. Наблюдается хорошая общая комплаентность к лечению Debio 1143.

Пример 2

Проводят двойное слепое рандомизированное исследование фазы II с контролем по плацебо, в котором 96 субъектов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи случайным образом распределены в группу плацебо+CRT или Debio 1143+CRT. 96 пациентов произвольно распределяют, 95 получают лечение. Субъекты,

распределенные в группу Debio 1143, получают 200 мг/день перорально ежедневно в течение 14 дней каждые три недели (в дни 1-14, 22-35 и 43-56 (до трех циклов каждые три недели)) Все пациенты получают цисплатин в дозе 100 мг/м² на 2 день каждого трехнедельного цикла (до трех циклов) одновременно с радиационной терапией (RT). Пациенты также получают стандартную фракционированную RT по 2 Гр/сут в течение пяти дней в неделю в течение семи недель до 70 Гр, доставляемых в общий объем опухоли (GTV) и 50 Гр в подходящие лимфатические узлы местно-регионарно.

Первичной конечной точкой исследования является степень местно-регионарного контроля (LRC) через 18 месяцев после CRT. Ключевые вторичные конечные точки включают PFS, продолжительность LRC, общую выживаемость, отношение шансов (OR) и CR через 3 и 6 месяцев после завершения CRT.

Основные критерии включения следующие:

- Ранее нелеченая, неоперабельная (нерезектабельная) стадия III, стадия IVA или стадия IVB в соответствии со стадированием AJCC TNM версии 7.0 (2010)
- LA-SCCHN полости рта, гортаноглотки, гортани или ротоглотки (HPV/p16-отрицательные или -положительные)
- Длительное курение в анамнезе (>10 пачко-лет)
- Отрицательный ВИЧ/ВГВ/ВГС
- Общее состояние онкологического больного по Восточной объединенной онкологической группе (ECOG)=0 или 1.

Основные критерии исключения следующие:

- Некомпенсированный цирроз печени (класс C по Чайлд-Пью)
- >75 лет
- Не подходит для цисплатина.

Демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

	Debio 1143+CRT (N=48)	Плацебо+CRT (N=48)
Возраст: средний (диапазон)	57 (39-70)	59 (46-74)
Пол: % мужчин/% женщин	77,1/22,9	84,5/14,6
ECOG (на исходном уровне) % степени 0/1	56,3/41,7	56,3/43,8
Первичная локализация опухоли		
Гортаноглотка	7 (14,6%)	10 (20,8%)
Глотка	8 (16,7%)	2 (4,2%)
Ротовая полость	2 (4,2%)	3 (6,3%)
Ротоглотка (ОРС)	31 (64,6%)	33 (68,7%)
HPV/p-16-отрицательный (%)	28 (90,3%)	28 (84,8%)

ОРС)		
HPV/p-16-положительный ОРС)	3 (9,7%)	5 (15,2%)
Стадирование TNM		
Стадия III	7 (14,6%)	8 (16,7%)
Стадия IVA	35 (72,9%)	32 (66,7%)
Стадия IVB	6 (12,5%)	8 (16,7%)
Анамнез курения		
Всего пачко-лет: среднее (диапазон)	40 (15-104)	40 (11-90)
Анамнез алкоголизма		
Алкоголик в настоящем	26 (54,2%)	31 (64,6%)
Среднее количество употребления в неделю: среднее (диапазон)	21 (1-50)	21 (3-140)

Исходные характеристики между двумя группами хорошо сбалансированы. Более 80% ОРС являются HPV/p16-отрицательными. Все субъекты являются заядлыми курильщиками и более 80% имеют IV стадию LA-SCCHN. Субъекты злоупотребляют алкоголем.

Как показано в Таблице 2, общая экспозиция лечения между двумя группами сопоставима. Кроме того, обе группы получают одинаковую интенсивность дозы цисплатина и имеют сопоставимые дозы радиационной терапии. Субъекты демонстрируют хорошую комплаентность к Debio 1143 (аналогично тем, кто получает плацебо). Представленные данные в таблице 2 представлены как средние (диапазон).

Таблица 2

	Debio 1143+CRT (N=48)	Плацебо+CRT (N=47)
Количество введений <i>Запланировано=42</i>	39 (1;42)	41 (1;42)
Воздействие Debio 1143 или плацебо мг - общая суммарная доза - относительная интенсивность дозы $\geq 70\%$	7425 (200;8400) 35 (72,9%)	8200 (200;8400) 38 (80,9%)
Задержка лечения, дни	2 (1;7)	2 (1;8)
CDDP - суммарная доза в мг/м ² - относительная интенсивность дозы (% от общей запланированной дозы)	288 (99;300) 96,9%	288 (100;300) 96,9%
RT	44 (91,7%)	41 (87,2%)

- пациенты, получившие $\geq 70\%$ запланированной дозы	5 (10,4%)	6 (12,8%)
- пациенты, получившие менее 66 Гр		

26 субъектов, распределенных в группу Debio 1143+CRT, завершили двухлетнее наблюдение (22 прекратили из-за прогрессирования заболевания (10), отзыва согласия (2), нежелательных явлений (3), смерти (1) или других причин (4)). Для сравнения, только 14 субъектов, распределенных в группу плацебо+CPT, завершили двухлетнее наблюдение (34 пациента прекратили из-за прогрессирования заболевания (16), отзыва согласия (4), нежелательных явлений (4), летального исхода (8) или других причин (4)).

Как показано в Таблице 3, первичная конечная точка, степень локально-регионарного контроля через 18 месяцев после CPT, была достигнута (улучшение более чем на 20%).

Таблица 3

	Debio 1143+CRT (N=48)	Плацебо+CR T (N=47)	Debio 1143 к плацебо+CRT
Степень местно-регионарного контроля через 18 месяцев (%) (95% CI)	54,2 (39,2; 68,6)	33,3 (20,4; 48,4)	Δ ; 20,8 (1,4; 40,2)
Отношение шансов (95% CI) (Debio 1143 к плацебо)			2,69 (1,13; 6,42)
р-значение			0,026

Как показано на фигуре 1, также наблюдается весьма значительное улучшение выживаемости без прогрессирования у субъектов, которым вводили Debio 1143.

Debio 1143 продемонстрировал такую же безопасность по сравнению с плацебо, за исключением дисфагии 3 степени, мукозита, анемии (все они соответствовали радиосенсибилизирующему (RS) эффекту). Побочные эффекты 4 степени были ограниченными и одинаковыми. Ни одной смерти, связанной с лечением, не наблюдалось у пациентов, леченных Debio 1143, в то время как в группе плацебо произошло два события степени 5. Поздняя токсичность (начало >60 дней после окончания CRT) была очень похожей и не увеличивалась в группе Debio 1143. Безопасность Debio 1143 была предсказуемой и управляемой без увеличения угрожающей жизни токсичности или поздней токсичности.

Результаты исследования были положительными, поскольку первичная конечная точка была достигнута (статистически значимое улучшение на 21% в LRC через 18 месяцев после CPT (отношение шансов (OR) 95%; $p=0,026$). Также наблюдалось очень значимое и клинически убедительное улучшение PFS (HR 0,37; $p=0,007$). Также наблюдалась устойчивая положительная тенденция к улучшению OS (HR 0,65; $p=0,243$),

хотя медиана OS еще не была достигнута ни в одной из групп.

Комбинация Debio 1143 с CRT при SCCHN показала обнадеживающие результаты в популяции высокого риска (заядлые курильщики, злоупотребляющие алкоголем, поздние стадии (стадия III, стадия IVA или стадия IVB) и/или HPV/p-16-отрицательная ротоглотка)). На основании этих результатов необходимы дальнейшие исследования фазы III.

Пример 3

Дизайн исследования и участники

Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование фазы 2, с контролем по плацебо проводят для оценки безопасности и эффективности перорального приема Debio 1143 в дозе 200 мг/сутки в дни 1-14 21-дневных циклов в комбинации с сопутствующей химиорадиационной терапией на основе цисплатина у пациентов с LA-SCCHN. Пациенты мужского и женского пола имеют право на участие, если они имеют возраст от 18 до 75 лет и гистологически подтвержденную LA-SCCHN и соответствуют следующим критериям: ранее не леченные, стадия III, IVa или IVb (по данным системы стадирования Американского объединенного комитета по раку 2010 [AJCC TNM v7.0 2010]) одной или нескольких из следующих локализаций: ротовая полость, ротоглотка, гортаноглотка и гортань, и с измеримым заболеванием T 2-4, N0-3, M0 в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST), версия 1•1. Пациенты имеют анамнез курения более 10 пачко-лет и не имеют в анамнезе гепатит В или гепатит С. Для пациентов с раком ротоглотки, HPV-статус опухоли определяют в присутствии p16 с помощью иммуногистохимии. Другие критерии включения включают: общее состояние онкологического больного 0 или 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), отсутствие клинически значимого сердечного заболевания и клинически значимого нарушения слуха, которые могут быть противопоказаниями для использования химиотерапии с HD-цисплатином.

Критерии исключения включают опухоли носоглотки, околоносовых пазух, носовой полости или раки щитовидной железы, плоскоклеточный рак с вовлечением шейных лимфоузлов, но из неизвестной первичной локализации, неизвестный статус лимфатических узлов, метастатическое заболевание, любое предшествующее или текущее лечение инвазивного рака головы и шеи любого вида (включая, но не ограничиваясь ими, предшествующие ингибиторы тирозинкиназы, предшествующую неоадьювантную терапию, предшествующую хирургическую резекцию или использование любого исследуемого препарата), потерю веса >10% в течение предыдущего месяца, некомпенсированный цирроз печени, желудочно-кишечные нарушения которые могут повлиять на всасывание лекарственного средства, одновременное лечение любой другой системной противоопухолевой терапией или сопутствующее лечение любым препаратом из списка запрещенных препаратов, неконтролируемую или симптоматическую стенокардию, аритмию или застойную сердечную недостаточность в анамнезе, другое злокачественное новообразование в течение последних 5 лет за исключением полностью

резецированного базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи или успешно вылеченной карциномы *in situ* в анамнезе, неинвазивное поражение или карциному *in situ*, в том числе в области головы и шеи, успешно леченные хирургическим путем в анамнезе, периферическую невропатию (степень 2 или выше), клиническую потерю слуха, аллергические реакции на соответствующие противорвотные средства в анамнезе, заражение вирусом иммунодефицита человека. Протокол одобрен институциональными наблюдательными советами или комитетами по этике всех участвующих центров. Исследование проводят в соответствии с протоколом, принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и применимыми нормативными требованиями. Все пациенты предоставили письменные информированное согласие до проведения конкретных процедур исследования.

Рандомизация и маскировка

Рандомизацию (1:1) проводят методом стохастической минимизации в соответствии со следующими факторами стратификации: вовлеченность лимфатических узлов (N0-N1 к N2-N3) и локализация первичной опухоли (ротоглотка к другим), а также статус HPV-16 (положительный к отрицательному, по данным иммуногистохимии p16) у пациентов с первичной опухолью ротоглотки. Коды рандомизации созданы внешним поставщиком, и исследователи и исследовательская группа остаются заслепленными до окончательного анализа.

Процедуры

Пациенты получают либо Debio 1143, либо плацебо (20 мг/мл, раствор активного фармацевтического ингредиента в однократных стеклянных флаконах, содержащих 10 мл раствора (200 мг Debio 1143 во флаконе или плацебо) перорально или через зонд для питания в зависимости от состояния питания и/или способности к глотанию) ежедневно с 1 по 14 день 21-дневного цикла лечения, до 3 циклов (принимают натощак за 1 час до или через 2 часа после еды). Цисплатин 100 мг/м² вводят внутривенно за 60 мин до фракции облучения, один раз в каждом цикле до 3 циклов (в дни 2, 23 и 44) и ≥ 30 мин (но не более 3 часов) после Debio 1143/плацебо. Обычную фракционную радиационную терапию с модулированной интенсивностью (IMRT) подают на общий объем опухоли (GTV, [первичная опухоль и вовлеченные узлы]), в общей дозе 70 Гр фракциями по 2 Гр в сутки, в течение 5 дней в неделю в течение 7 недель. Первичные и лимфоузловые зоны шеи без вовлечения опухоли (области избирательного/профилактического облучения) получают суммарную дозу 50 Гр. В соответствии с рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии, пациенты получают профилактическое лечение гранисетроном или палонсетроном, дексаметазоном и апрепитантом до и после цисплатина для предотвращения повреждения почек и рвоты.

Оценку опухоли проводят при скрининге, когда пациентов оценивают и стадируют с использованием (AJCC TNM v7•0 (2010)). Также проводят компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) области головы и шеи, и КТ грудной клетки, и необязательную фтордезоксиглюкозо-позитронно-эмиссионную

томографию ($^{18}\text{FDG-PET}$). Во время исследования, исследователи оценивают реакцию опухоли в соответствии с рекомендациями RECIST (v1.1). Визуализацию $^{18}\text{FDG-PET}$, хоть и не обязательно, проводят, если возникают сомнения в наличии остаточной болезни или для выявления новых поражений, которые затем должны были быть подтверждены КТ или биопсией/хирургией. Конец лечебного визита наступает через 10 дней после последнего лечения (± 3 дня). Последующее наблюдение для оценки безопасности планируют через 30-40 дней после последнего лечения, и первое последующее наблюдение для оценки эффективности планируют через 11 недель (± 1 неделя) после визита в конце лечения, с последующей повторной оценкой каждые 3 месяца до 2 лет после рандомизации. Пациентам, которые все еще продолжают в этот момент, предлагают вступить в расширенное наблюдение, которое продолжается для всех пациентов до тех пор, пока последний пациент не достигнет 3 лет с момента рандомизации. Во время расширенного наблюдения, частота оценок равна 3-6-месячным интервалам. Пациенты продолжают оценивать статус заболевания и позднюю токсичность до прогрессирования заболевания или перехода на другую системную противораковую терапию.

В тех случаях, когда нежелательное явление разумно относится на счет химиорадиационной терапии, попытки корректировки химиорадиационной терапии проводят перед корректировкой дозы Debio 1143/плацебо. У пациентов, у которых наблюдается связанная с Debio 1143 токсичность, требующая снижения дозы, дозу Debio 1143/плацебо уменьшают на 50 мг в каждом случае; разрешается максимум два снижения дозы. Если показано дальнейшее снижение дозы, прием Debio 1143/плацебо отменяют, повторное повышение не допускается.

Медицинский анамнез и демографические данные собирают во время скрининга. Физическое обследование проводят во время скрининга, в 1 день каждого цикла, в конце исследовательского визита, во время контрольного визита по безопасности и при каждом последующем контрольном визите по эффективности. Нежелательные явления и совместное лечение контролируют на протяжении всего исследования с момента подписания информированного согласия (28 дней до первой дозы) до 30 дней после последней дозы исследуемого препарата. Нежелательные явления классифицируют в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (NCI CTCAE), версия 4.03. Вся информацию, относящуюся к необычным проявлениям или неблагоприятным явлениям исследователь собирает при каждом визите. Исследователь должен уведомить спонсора или делегата о любом серьезном неблагоприятном явлении, независимо от причины, в течение 24 часов с момента получения информации о его существовании. Контроль качества построения контура и дозиметрии осуществляют независимые эксперты по радиационной онкологии. Позднюю токсичность определяют в протоколе и контролируют в течение периода наблюдения для определения эффективности до конца исследовательского визита.

Исход

Первичной конечной точкой является доля пациентов, достигших местно-

регионарного контроля через 18 месяцев после окончания химиорадиационной терапии, определяемая как документально подтвержденное отсутствие местно-регионарной недостаточности вплоть до этого момента времени. Местно-регионарную недостаточность регистрирует исследователь либо в соответствии с критериями RECIST, либо на основе слепой клинической оценки исследователя, и подтверждает биопсией. Ключевыми вторичными конечными точками являются: выживаемость без прогрессирования, определяемая как время от рандомизации до смерти (от любой причины) или прогрессирования заболевания; продолжительность местно-регионарного контроля, определяемая как время от окончания химиорадиационной терапии до возникновения местно-регионарного рецидива; время до отдаленного рецидива, определяемое как время от окончания химиорадиационной терапии до возникновения отдаленного рецидива; и общая выживаемость, определяемая как время от рандомизации до смерти от любой причины. Другие вторичные конечные точки включают полный ответ через шесть месяцев после лечения, лучший общий ответ и частота ответа через три и шесть месяцев после лечения.

Результаты

В период с 25 января 2016 г. по 24 апреля 2017 г. включено 96 пациентов, которых случайным образом распределяют для получения Debio 1143 плюс химиорадиационной терапии (n=48) или плацебо плюс химиорадиационной терапии (n=48); эти пациенты составляют популяцию с намерением лечения. Только один пациент из группы плацебо/химиорадиационной терапии не получает исследуемого лечения, таким образом, группа безопасности включает 95 пациентов. Исходные характеристики хорошо сбалансированы между двумя группами лечения; в группу Debio 1143 включены восемь (17%) пациентов с первичными опухолями гортани к трем (4%) в группе плацебо, и три (6%) пациента с HPV-положительным раком ротоглотки к пяти (10%) в группе плацебо, хотя стадии заболевания хорошо сбалансированы, как и размер опухоли и поражение лимфатических узлов. Все пациенты являются заядлыми курильщиками в анамнезе. Более половины пациентов являются действующими алкоголиками на исходном уровне с высоким потреблением алкоголя (медиана среднего количества порций алкоголя в неделю составляет 21).

Датой прекращения сбора данных является 15 июля 2019 г. Терапевтическое воздействие Debio 1143/плацебо является сопоставимым между группами; средняя общая суммарная доза цисплатина составляет 288 мг/м² в обеих группах, и 42 из 48 (88%) пациентов получают два или более циклов цисплатина в группе Debio 1143 к 39 из 47 (83%) в группе плацебо. Средняя общая суммарная доза радиационной терапии (IMRT), доставленная на общий объем опухоли (GTV), составляет 70 Гр (межквартильный диапазон IQR; 70-70) в обеих группах, и 51,8 Гр (IQR; 50-54,4 [группа Debio 1143] 50-51,8 [группа плацебо]) на регионарные лимфатические узлы в обеих группах. Семь из 48 (15%) пациентов прекращают прием Debio 1143, в то время как шесть из 48 (13%) пациентов прекращают прием плацебо.

Через 18 месяцев, предварительно установленная первичная конечная точка степени местно-регионарного контроля значительно выше в группе Debio 1143. Местно-регионарный контроль достигнут и сохраняется у 26 из 48 (54%) пациентов в группе Debio 1143 (95% CI: 39-69) к 16 из 48 (33%) пациентов в группе плацебо (95% CI: 20-48) (отношение шансов 2,69; 95% CI: 1,13-6,42, $p=0,026$). Оценка Каплана-Мейера местно-регионарного контроля через 18 месяцев после окончания химиорадиационной терапии составляет 78% в группе Debio 1143 к 67% в группе плацебо. Медиана продолжительности местно-регионарного контроля не достигнута ни в одной группе лечения (отношение риска [HR] 0,53 [95% CI 0,22-1,30], $p=0,165$).

Выживаемость без прогрессирования является ключевой вторичной конечной точкой, медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов в группе Debio 1143 не достигнута на момент окончания сбора данных и составляет 16,9 месяца для группы плацебо ([HR] 0,37; 95% CI 0,18-0,76); $p=0,007$); доля пациентов, у которых не было прогрессирования заболевания, в группе Debio 1143 через 24 месяца составила 72% (95% CI 56-84%) к 41% (95% CI 0,25-0,55) в группе плацебо ($p=0,003$). В соответствии с PFS, наблюдают положительную тенденцию к улучшению общей выживаемости в группе Debio 1143 ([HR] 0,65; 95% CI 0,32-1,33; $p=0,243$). Медиана общей выживаемости не достигнута в любой группе к 24 месяцам. Дополнительное слепое наблюдение продолжается.

Первую оценку опухоли проводят примерно через 11 недель после химиорадиационной терапии: полный ответ наблюдается у 17 из 48 (35%) пациентов в обеих группах, частичный ответ у 13 из 48 (27%) в группе Debio 1143 к 15 из 48 (31%) в группе плацебо. При следующей оценке опухоли через шесть месяцев после химиорадиационной терапии, полный ответ наблюдается у 25 из 48 (52%) пациентов в группе Debio 1143 к 18 из 48 (38%) в группе плацебо, и частичный ответ у семи из 48 (15%) в группе Debio 1143 к пяти из 48 (10%) в группе плацебо.

В целом добавление Debio 1143 к химиорадиационной терапии хорошо переносится и соответствует профилю безопасности только химиорадиационной терапии. Все пациенты испытали по меньшей мере, одно нежелательное явление, связанное с лечением. Нежелательные явления как минимум 3 степени зарегистрированы у 41 из 48 (85%) пациентов в группе Debio 1143 и у 41 из 47 (87%) пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми явлениями являются дисфагия, воспаление слизистых оболочек и анемия, где явления 3 степени чаще встречаются в группе Debio 1143. В группе Debio 1143 девять (19%) пациентов испытали явления 4 степени, ни у одного не было явлений 5 степени. В группе плацебо события 4 степени зарегистрированы у 11 (23%) пациентов, и события 5 степени произошли у двух (4%) пациентов (1 полиорганная недостаточность, 1 асфиксия). Серьезные нежелательные явления, вызванные лечением, зарегистрированы у 58 пациентов (30 [63%] в группе Debio 1143 к 28 [60%] в группе плацебо).

Нежелательные явления, вызванные лечением и приведшие к снижению дозы Debio 1143, зарегистрированы у девяти из 48 (19%) пациентов, наиболее частым является

повышение уровня аланинаминотрансферазы у пяти (10%) пациентов. Пять (11%) пациентов имеют нежелательные явления, вызванные лечением, приводящие к снижению дозы плацебо, наиболее частой является рвота у двух (4%) пациентов.

Лечение Debio 1143 не увеличивает частоту или тяжесть нежелательных явлений, связанных с цисплатином (почечная недостаточность, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, периферическая сенсорная невропатия или тяжелая рвота), за исключением шума в ушах 1-2 степени у 15 из 48 (31%) к 10 из 47 (21%) в группе плацебо. Повышение 3 степени уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы выше в группе Debio 1143. Тем не менее, никакой тенденции между увеличением трансаминаз и воздействием Debio 1143 (с точки зрения площади под кривой) четко не идентифицировано. Следует отметить, что в группе Debio 1143 отсутствует повышение уровня трансаминаз 4 степени и повышение уровня билирубина 3 степени. Имеется больше случаев анемии 3 степени и больше случаев нейтропении 4 степени в группе Debio 1143. Однако, частота фебрильной нейтропении 3-4 степени, указанной как нежелательное явление, вызванное лечением, была одинаковой в группах лечения. В целом, поздняя токсичность была относительно редкой в обеих группах лечения. В группе Debio 1143 умерло 14 пациентов к 17 в группе плацебо. Ни одна смерть не была признана, как связанная с лечением.

По состоянию на 21 июля 2020 г., медиана наблюдения составляет 33 месяца. Debio 1143 в комбинации с CPT показали статистически значимое улучшение OS к плацебо за счет снижения риска смертности на 51% (HR=0,49, [95% CI: 0,26-0,92], p=0,0261). Показатель 3-летней OS составил 66% (95% CI: 49-78) в группе Debio 1143 к 51% (95% CI: 34-65) в группе плацебо; медиана OS не была достигнута для Debio 1143 к 36,1 месяца для плацебо (95% CI: 21,8-46,7) (фигура 3C). Продемонстрировано статистически значимое улучшение PFS, снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 66% (HR=0,34) [95% CI, 0,17-0,68], p=0,0023) и улучшение вероятности PFS через 36 месяцев до 72% в группе Debio 1143 к 36% в группе плацебо (фигура 1C). Оценка Каплана-Мейера местно-регионарного контроля через 36 месяцев после окончания химиорадиационной терапии составляет 78% в группе Debio 1143 к 56% в группе плацебо. Медиана длительности местно-регионарного контроля не достигнута ни в одной группе лечения (отношение рисков [HR] 0,47 [95% CI 0,19-1,15], p=0,095) (фигура 2C).

Предсказуемый и управляемый профиль безопасности, наблюдаемый при использовании Debio 1143+CRT через 2 года, не изменился через 3 года.

Эти результаты с расширенным наблюдением подтверждают данные, полученные через 24 месяца, и демонстрируют, кроме того, статистически и клинически значимое улучшение OS при добавлении Debio 1143 к стандартной CRT.

Пример 4

Проводят исследование для оценки эффективности Debio 1143 к соответствующему плацебо при добавлении к стандартной сопутствующей химиорадиационной терапии на основе препаратов платины у пациентов с высоким

риском LA-SSCHN. Включены приблизительно 700 взрослых мужчин и женщин с неоперабельными, ранее не леченными, подтвержденным гистологически LA-SSCHN с высоким риском (Стадия III, Стадия IVA или Стадия IVB, как определено системой стадирования Американского объединенного комитета по раку (AJCC)). Субъекты с первичным очагом в ротоглотке должны быть либо HPV-отрицательными по данным иммуногистохимии p16, либо могут быть HPV-положительными, если у них есть положительный анамнез курения в течение 10 пачко-лет или более, или опухоль является T4b и/или N3 и/или экстракапсулярное расширение узла-положительной согласно стадированию AJCC.

Debio 1143 в дозе 200 мг/день один раз в сутки в дни 1-14 каждые 3 недели в виде перорального раствора. При необходимости, раствор для приема внутрь вводят через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. Подходящее плацебо, один раз в сутки, в дни 1-14 каждые 3 недели в виде перорального раствора вводят через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку, если это необходимо.

В варианте 1, цисплатин (коммерческий состав) вводят, начиная со 2 дня цикла 1, через 1 час после приема Debio 1143, либо в высокой дозе (100 мг/м² каждые 3 недели), либо в низкой дозе (40 мг/м² еженедельно), в виде внутривенной (ВВ) инфузии в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, с гидратацией до и после инфузии ± маннит и/или диуретики, как указано ниже.

Схема с низкими дозами цисплатина: цисплатин вводят на 2, 9 или 10 или 16 или 17 дни циклов 1, 2 и 3 по первой схеме.

Схема с высокими дозами цисплатина: цисплатин вводят на 2 день циклов 1, 2 и 3 по первой схеме.

В варианте 2, цисплатин (коммерческий состав) вводят, начиная с 1 дня цикла 1, через 1 час после приема Debio 1143, либо в высокой дозе (100 мг/м² каждые 3 недели), либо в низкой дозе (40 мг/м² еженедельно), в виде внутривенной (ВВ) инфузии, в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, с гидратацией до и после инфузии ± маннит и/или диуретики.

В обоих вариантах, субъекты со скоростью клубочковой фильтрации (GFR) от 30 до 59 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела (BSA), которые не пригодны для введения цисплатина с одновременной радиационной терапией (RT), могут начать с эквивалентной схемы лечения карбоплатином. Карбоплатин (коммерческий состав) вводят в высокой дозе (AUC=4,5-5, каждые 3 недели) или в низкой дозе (AUC=1,5-2 в неделю) в виде ВВ инфузии в течение, по меньшей мере, 30 минут в сутки, в соответствии с правилами, принятыми в учреждении.

Обычную фракционную RT, 2,0 Гр/фракция, 5 фракций в неделю, доставляют к очагу первичной опухоли и местно-регионарно пораженным участкам в течение 7-9 недель (максимум до 70 Гр (в вышеупомянутом варианте 1) или максимум 72 Гр (в

вышеупомянутом варианте 2)), либо радиационной терапией с модуляцией интенсивности (IMRT), либо 3D конформальной RT с планированием первичного систематического объема мишени (STV). Области узлов без клинического вовлечения опухоли получают суммарную дозу до 50 Гр.

В обоих вариантах, лечение Debio 1143/соответствующим плацебо вводят натощак (по меньшей мере, за 1 час до введения и в течение, по меньшей мере, 2 часов после) в комбинации с CRT, начиная с того же дня, когда начинают платину и радиационную терапию.

Субъекты получают лечение Debio 1143 в комбинации с плацебо и платиной в течение сопутствующей RT (7-9 недель). По окончании RT, платину прекращают, и Debio 1143/плацебо продолжают в течение двух дополнительных 3 недельных циклов как единый агент.

Debio 1143/плацебо вводят в дни с 1-14 3-недельных циклов, с тремя циклами Debio 1143/плацебо с сопутствующей платиной в течение 7-9 недель RT, за которыми следуют два цикла только Debio 1143/плацебо, с визитом в конце лечения (ЕОТ) через 2 недели после последней дозы Debio 1143/плацебо на 14 день цикла 5. Таким образом, считается, что период лечения составляет до 16 недель. Лечение проводят до появления прогрессирующего заболевания (PD) или неприемлемой токсичности.

Пример 5

Проводят исследование Debio 1143 для введения в комбинации со стандартной сопутствующей химиорадиационной терапией на основе платины в качестве начального лечения у пациентов с LA-SCCHN высокого риска.

Приблизительно 600 субъектов рандомизируют в одну из двух групп, сравнивающих эффективность и безопасность Debio 1143 с соответствующим плацебо при введении в комбинации с CRT на основе платины у пациентов с неоперабельной, ранее не леченной LA-SCCHN высокого риска.

Подходящих субъектов рандомизируют в соотношении 1:1 для получения Debio 1143+CRT (Группа А) или соответствующего плацебо+CRT (Группа В) со стратификацией по региону, этнической принадлежности, локализации первичной опухоли, поражению лимфатических узлов и уровню гемоглобина.

Основная цель состоит в том, чтобы продемонстрировать более высокую эффективность Debio 1143 по сравнению с соответствующим плацебо при добавлении к CRT у пациентов с LA-SCCHN высокого риска, по оценке исследователя, с первичной конечной точкой бессобытийной выживаемости (EFS), по оценке исследователя. Ключевой вторичной конечной точкой является EFS согласно Комитету по независимой оценке в слепом режиме (BIRC) и OS.

Субъекты имеют неоперабельную, ранее не леченную, гистологически подтвержденную LA-SCCHN высокого риска (стадия III, стадия IVA или стадия IVB, по AJCC) (например, ротовой полости, гортаноглотки, гортани, ротоглотки). Субъекты с первичным сайтом в ротоглотке являются HPV-отрицательными по данным

иммуногистохимии p16.

Субъектам вводят пероральный раствор Debio 1143 в дозе 200 мг/день один раз в сутки в дни 1-14 3-недельного цикла в течение до 3 циклов, в комбинации с CRT. Debio 1143 вводят с того же дня в качестве радиационной терапии (День 1). При необходимости, пероральный раствор вводят через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку (PEG) или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. Субъектам, рандомизированным в группу плацебо, назначают пероральный раствор плацебо, аналогично тем, кто получает Debio 1143.

Лечение Debio 1143 и плацебо осуществляют натошак (по меньшей мере, за 1 час до начала введения и в течение, по меньшей мере, 2 часов после окончания введения).

Высокие дозы цисплатина (коммерческий состав) (100 мг/м²) в 1 день (вариант 1) или 2 день (вариант 2) 3-недельного цикла, до 3 циклов, в виде внутривенной (ВВ) инфузии, в соответствии с институциональными рекомендациями, с гидратацией до и после инфузии $\pm$ маннит и/или диуретики.

Субъекты со скоростью клубочковой фильтрации (GFR) от 30 до 59 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела (BSA) после цикла 1, которые не считаются подходящими для получения цисплатина с одновременной радиационной терапией в последующих циклах, могут продолжать циклы 2 и 3 по эквивалентной схеме введения карбоплатина (AUC=4,5-5) в 1 день (по указанному выше варианту 1) или 2 день (по указанному выше варианту 2) 3-недельного цикла, в виде ВВ инфузии в течение, по меньшей мере, 30 минут в соответствии с правилами, принятыми в учреждении.

Платину вводят через 30 минут после Debio 1143/плацебо и перед радиационной терапией.

Обычную фракционную RT, 2,0 Гр/фракция, 5 фракций в неделю (5/7 дней), к очагу первичной опухоли и местно-регионарно вовлеченным областям, доставляют в течение 7-9 недель (максимум до 70 Гр), либо радиационной терапией с модулированной интенсивностью, либо трехмерной конформальной радиационной терапией с планированием первичного систематического объема мишени. Узловые области без клинического вовлечения опухоли получают общую дозу до 50 Гр.

Пример 6

Проводят ключевое исследование, направленное на получение данных для поддержки регистрации Debio 1143 в нормативных документах для введения в комбинации со стандартной сопутствующей химиорадиационной терапией на основе платины в качестве начального лечения у пациентов с LA-SCCHN высокого риска.

Приблизительно 650 пациентов с нерезектабельной, ранее не леченной, гистологически подтвержденной LA-SCCHN с высоким риском (стадия III, IVA или IVB, по системе стадирования Американского объединенного комитета по раку [стадирование AJCC]/TNM, 8 изд.) рандомизируют в соотношении 1:1 для получения Debio 1143+CRT (группа А) или соответствующего плацебо+CRT (группа В) для сравнения эффективности и безопасности Debio 1143 по сравнению с соответствующим плацебо.

Основная цель состоит в том, чтобы продемонстрировать более высокую эффективность Debio 1143 по сравнению с соответствующим плацебо при добавлении к CRT у пациентов с LA-SCCHN высокого риска.

Субъектам вводят пероральный раствор Debio 1143 в дозе 200 мг/день один раз в сутки в дни 1-14 3-недельного цикла (q3w), до 3 циклов, в комбинации с CRT до 3 циклов. Debio 1143 вводят в тот же день, что и радиационную терапию (день 1). После завершения CRT, монотерапии Debio 1143 в дозе 200 мг/день, дни 1-14 каждые 3 недели, продолжают до 3 дополнительных циклов двойным слепым методом. При необходимости, пероральный раствор вводят через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку (PEG) или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку. Субъектам, рандомизированным в группу плацебо, вводят соответствующий пероральный раствор плацебо, аналогично тем, кто получает Debio 1143.

Debio 1143 вводят перорально рано утром после голодания в течение не менее 2 ч после еды. Пациенты должны голодать в течение, по меньшей мере, 1 ч после дозирования. Пить можно без ограничений.

Высокие дозы цисплатина (коммерческий состав) (100 мг/м²) на 2 день q3w, до 3 циклов, в виде внутривенной (ВВ) инфузии в течение, по меньшей мере, 90 минут, в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, с гидратацией до и после инфузии $\pm$ маннитол и/или диуретики. Стандартные противорвотные средства вводят в соответствии с правилами, принятыми в учреждении; разрешены антагонисты рецепторов 5-HT₃, такие как гранисетрон или паланосетрон, однако следует избегать применения ондансетрона.

В дни, когда вводят RT и CT (см. фигуру 5), Debio 1143 или соответствующее плацебо следует вводить за 3-30 минут до RT, и CT следует вводить перед RT.

В дни, когда вводят только RT (см. фигуру 5), перед RT следует вводить Debio 1143 или соответствующее плацебо.

Если введение дозы Debio 1143 задерживается и причиной этой задержки НЕ является токсичность, пациент может принять дозу не позднее, чем через 6 часов после обычного времени приема. Если задержка превышает 6 часов, пациент должен дождаться следующего запланированного приема. Дозы Debio 1143/соответствующего плацебо, которые были пропущены в определенный день, ни при каких обстоятельствах не должны вводиться в какой-либо другой день в дополнение к запланированному приему.

После рвоты не следует повторно вводить дополнительную дозу; пациент должен дождаться следующего запланированного приема.

После перерыва в лечении, НЕ вызванного нежелательным явлением, связанным с приемом Debio 1143/соответствующего плацебо, лечение можно возобновить в той же дозе только в том случае, если пациенту не потребовалось более 1 перерыва в лечении за цикл. И перерыв длился не более 3 дней подряд. В случае тошноты, рвоты и диареи, корректировку дозы следует проводить только после оптимальной поддерживающей терапии.

Общие правила введения Debio 1143/плацебо:

Разрешается только два последовательных снижения дозы на 2,5 мл за шаг (соответствует 50 мг/день Debio 1143 в группе А) до минимальной дозы 5 мл/день (соответствует 100 мг/день Debio 1143 в группе А). Если требуется дальнейшее снижение дозы из-за токсичности, по меньшей мере, 2 степени, введение Debio 1143/соответствующего плацебо будет окончательно прекращено.

После снижения дозы Debio 1143 или соответствующего плацебо, пациент продолжает получать ту же дозу до тех пор, пока не потребуются дальнейшее снижение дозы или пока не произойдет окончательное прекращение приема дозы из-за токсичности или до окончания исследуемого лечения. Никакого повторного увеличения дозы Debio 1143/соответствующего плацебо после снижения дозы не допускается в ходе исследования.

В течение периода комбинированного лечения, если IMRT прерывается, следует прервать лечение Debio 1143/соответствующим плацебо. Если IMRT возобновляется, следует возобновить лечение Debio 1143 на следующий день приема Debio 1143, который был первоначально запланирован. Введение Debio 1143/соответствующего плацебо следует продолжать ТОЛЬКО в том случае, если пациент получил, по меньшей мере, 70% от общей запланированной дозы IMRT. В противном случае, лечение Debio 1143/соответствующим плацебо следует прекратить, следует провести визит ЕОТ, и пациент должен оставаться в исследовании для последующего наблюдения в соответствии с протоколом.

Количество дней лечения с приемом Debio 1143 не должно превышать 42 дня/период (период комбинированного лечения и период монотерапии).

Прекращение приема СТ НЕ приведет к прекращению приема Debio 1143/соответствующего плацебо.

Химиотерапия

Все пациенты получают высокие дозы цисплатина (100 мг/м^2), по меньшей мере, в течение первого цикла. Перед каждым введением клиренс креатина должен быть $>59 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; у пациента не должно быть нейротоксичности или ототоксичности 2 степени или выше.

Цисплатин в высоких дозах (коммерческий состав) вводят на 2 день каждого цикла (каждый цикл состоит из 21 дня) в течение 3 циклов (фигура 5). Первое введение проводят на 2 день первого цикла. В цикле 2 и 3, цисплатин вводят на D2 или D3. Пациенты, которые получают 3 цикла цисплатина, будут считаться прошедшими СТ.

Высокие дозы цисплатина следует вводить в дозе 100 мг/м^2 , но доза должна быть ограничена максимальной дозой 200 мг, если BSA составляет $2,00 \text{ м}^2$ или более. Внутривенную (ВВ) инфузию следует вводить в течение, по меньшей мере, 90 минут с пред- и постинфузионной гидратацией +/- маннитол и/или диуретики. Введение должно происходить, по меньшей мере, через 30 минут после Debio 1143/соответствующего плацебо и перед IMRT.

Цисплатин требует агрессивной гидратации Любое ранее существовавшее

обезвоживание должно быть скорректировано.

Руководство по переходу на карбоплатин в случае, если пациент не может продолжать лечение цисплатином в циклах 2 и 3, представлено в таблице 4.

Таблица 4

Тип токсичности	Параметр	Действие	Дополнительные указания
Гематологическая токсичность	Фебрильная нейтропения	1. Прерывают лечение до разрешения, по меньшей мере, степени 2. 2а. Для пациентов, получающих цисплатин И с GFR >60 мл/мин/1,73 м², возобновить цисплатин в дозе 70 мг/м². Максимальная доза составляет 140 мг. 2б. Для пациентов, получающих цисплатин И с GFR <60 мл/мин/1,73 м², переход на карбоплатин осуществляется при AUC=4,5 или 5. 2с. Для пациентов, получающих карбоплатин, возобновляют прием при AUC=4-3,5.	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) разрешен после первого курса лечения для пациентов, у которых должна развиваться нейтропения 4 степени ($\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) или у которых развилась нейтропеническая лихорадка между циклами химиотерапии; G-CSF следует давать в соответствии с правилами, принятыми в учреждении. Использование рекомбинантного эритропоэтина человека (гHu EPO) не допускается. В случае токсичности 3 степени, после снижения дозы, допускается повторное снижение дозы до 50 мг/м² и ограничение до 100 мг/дозу. Для пациентов, получающих карбоплатин, может применяться эквивалентное снижение дозы.
	Тромбоцитопения 4	1. Прерывают лечение до разрешения по меньшей	В случае токсичности 3 степени, после снижения

	степени	мере, степени 2. 2а. Для пациентов, получающих цисплатин И с GFR >60 мл/мин/1,73 м², возобновляют прием цисплатина в дозе 70 мг/м². Максимальная доза составляет 140 мг. 2б. Для пациентов, получающих цисплатин И со GFR <60 мл/мин/1,73 м², переход на карбоплатин осуществляют при AUC=4,5 или 5. 2с. Для пациентов, получающих карбоплатин, возобновляют прием при AUC=4-3,5.	дозы, допускается повторное снижение дозы до 50 мг/м² и ограничение до 100 мг/дозу. Для пациентов, получающих карбоплатин, может применяться эквивалентное снижение дозы.
	Анемия 4 степени	1. Прерывают лечение до разрешения по меньшей мере, степени 2. 2а. Для пациентов, получающих цисплатин И с GFR >60 мл/мин/1,73 м², возобновляют прием цисплатина в дозе 70 мг/м². Максимальная доза составляет 140 мг. 2б. Для пациентов, получающих цисплатин И со GFR <60 мл/мин/1,73 м², переход на карбоплатин	

		осуществляют при AUC=4,5 или 5. 2с. Для пациентов, получающих карбоплатин, возобновляют прием при AUC=4-3,5.	
Почечная недостаточность	Повышение креатинина	Для пациентов, получающих цисплатин И с GFR >60 мл/мин/1,73 м², возобновляют прием цисплатина в дозе 70 мг/м². Максимальная доза составляет 140 мг. Для пациентов, получающих цисплатин И с GFR <60 мл/мин/1,73 м², следует переходят на карбоплатин при AUC=4,5 или 5. Для пациентов, получающих карбоплатин, возобновляют прием при AUC=4-3,5.	В случае токсичности 3 степени, после снижения дозы, допускается повторное снижение дозы до 50 мг/м ² и ограничение до 100 мг/дозу.
	Скорость клубочковой фильтрации (GFR) <59 мл/мл/мин/1,73 м ² площади поверхности тела (BSA)	Переход на карбоплатин при AUC=4,5 или 5. Перед каждым введением клиренс креатинина должен составлять 30-59 мл/мин/1,73 м², у пациента не должно быть нейротоксичности или ототоксичности 2	В C2 и C3 карбоплатин следует вводить в D2 (D23 и D44 исследования, соответственно) или D3 (D24 и D45 исследования, соответственно) в виде ВВ инфузии в течение, по меньшей мере, 30 минут в соответствии с правилами, принятыми в учреждении.

		степени или выше.	Карбоплатин следует вводить, по меньшей мере, через 30 минут после приема Debio 1143/соответствующего плацебо и следует вводить перед IMRT.
Нейротоксичность	Периферическая невропатия 2 степени	Снижают дозу до 70 мг/м ² .	Коррекция дозы при нейротоксичности основывается на признаках и симптомах в день лечения.
	Периферическая невропатия ≥3 степени	Прекращают прием цисплатина.	
	Шум в ушах	Если это проходит между циклами, продолжают лечение в 100% дозе. Если это сохраняется, прекращают лечение.	
	Ухудшение слуха	Переходят на карбоплатин AUC=4,5 или 5 при	В цикле 2 и 3 карбоплатин следует вводить в D2 или D3 в виде ВВ инфузии в течение, по меньшей мере, 30 минут, в соответствии с правилами, принятыми в учреждении, с сопутствующей IMRT. Карбоплатин следует вводить, по меньшей мере, через 30 минут после приема Debio 1143/соответствующего плацебо и следует вводить

			перед радиационной терапией.
Сердечная токсичность	Симптоматическая аритмия, атриовентрикулярная блокада (кроме первой степени) или задокументированное ишемическое событие	Лечение должно быть полностью прекращено, но пациент должен оставаться в исследовании для последующего наблюдения в соответствии с протоколом.	
Нарушение функции печени		Коррекция дозы не требуется.	
Тошнота или рвота при оптимальной профилактике		1. Прерывают лечение до разрешения, по меньшей мере, 2 степени. 2a. Для пациентов, получающих цисплатин И с GFR >60 мл/мин/1,73 м ² , возобновляют прием цисплатина в дозе 70 мг/м ² . Максимальная доза составляет 140 мг. 2b. Для пациентов, получающих цисплатин И со GFR <60 мл/мин/1,73 м ² , переход на карбоплатин осуществляют при AUC=4,5 или 5.	В C2 и C3 карбоплатин следует вводить в D2 (D23 и D44 исследования, соответственно) или D3 (D24 и D45 исследования, соответственно) в виде ВВ инфузии в течение, по меньшей мере, 30 минут в соответствии с правилами, принятыми в учреждении. Карбоплатин следует вводить, по меньшей мере, через 30 минут после приема Debio 1143/соответствующего плацебо и следует вводить перед IMRT.

		2с. Для пациентов, получающих карбоплатин, возобновляют прием при $AUC=4-3,5$. Перед каждым введением клиренс креатинина должен составлять 30-59 мл/мин/1,73 м², у пациента не должно быть нейротоксичности или ототоксичности 2 степени или выше.	
--	--	--	--

Рекомендации по дозировке карбоплатина следующие: для введения карбоплатина не требуется гидратация или форсированный диурез до или после лечения.

Уравнение Калверта

Доза карбоплатина (мг)=целевая площадь под кривой (AUC , мг·мин/мл) x ($GFR^* + 25$) * GFR , рассчитанная по расчетному клиренсу креатинина с использованием уравнения Кокрофта-Голта (см. ниже).

Уравнение Кокрофта-Голта

$CrCl$ (мужчины; мл/мин)=(140 - возраст) x (вес в кг)

72 x креатинин сыворотки (мг/дл)

$CrCl$ (женщина; мл/мин)=0,85 x $CrCl$ (мужчина)

Расчет максимальной дозы карбоплатина

FDA рекомендует врачам рассмотреть вопрос об ограничении дозы карбоплатина для желаемого воздействия (AUC), чтобы избежать потенциальной токсичности из-за передозировки. Максимальная доза основана на оценке GFR , которая ограничена 125 мл/мин для пациентов с нормальной функцией почек.

На основании формулы Калверта, описанной на этикетке карбоплатина, максимальные дозы можно рассчитать как:

Максимальная доза карбоплатина (мг)=целевая AUC (мг·мин/мл) x (125 мл/мин+25)

Для целевой $AUC=6$ максимальная доза составляет $6 \times 150 = 900$ мг.

Для целевой $AUC=5$ максимальная доза составляет $5 \times 150 = 750$ мг.

Для целевой $AUC=4$ максимальная доза составляет $4 \times 150 = 600$ мг.

Дополнительные соображения

Пациенты с избыточным весом или ожирением ($ИМТ \geq 25$ кг/м²): используют

скорректированную массу тела.

Скорректированная масса тела (кг)=идеальная масса тела (IBW) + 0,4 x (общая масса тела [TBW] - IBW)

Пациенты с аномально низким уровнем креатинина (Cr) в сыворотке, в том числе пациенты пожилого возраста или пациенты с истощением: используют минимальный Cr 0,7 мг/дл, чтобы избежать переоценки CrCl.

Измеренный CrCl: используют этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТК) или 24-часовую мочу для измерения CrCl (не математическое уравнение, основанное на креатинине сыворотки) при дозировании с AUC более 6 или при использовании не ограниченного CrCl.

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов до и после приема, такие как антагонисетрон или паланосетрон, разрешены, если это предусмотрено правилами, принятыми в учреждении, но следует избегать применения ондансетрона.

Модификация дозы, прерывание и прекращение химиотерапии

Ожидаемые токсические эффекты, связанные с лечением, в основном гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия), неврологические (периферическая невропатия) и почечные (почечная дисфункция, почечная недостаточность, повышение уровня креатинина).

Коррекция дозы СТ в начале цикла должна основываться на надире гематологических показателей или максимальной не гематологической токсичности из предыдущего цикла лечения. Лечение может быть отложено, чтобы дать достаточно времени для восстановления.

Повторный курс цисплатина не следует проводить до тех пор, пока:

- Клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин.
- BUN < 25 мг/100 мл
- Тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$
- Нейтрофилы $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$

Радиационная терапия

С 1 по 3 цикл стандартную фракционированную IMRT (разрешена только IMRT) следует начинать в D1 каждого цикла после введения Debio 1143 и СТ. Радиационную терапию следует проводить в течение 7 недель:

к объему макроскопической опухоли (GTV): 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 2,0 Гр/фракция, всего до 70 Гр.

как избирательное облучение на местно-регионарные зоны: 5 фракций в неделю (5/7 дней), 1 фракция в сутки, 2,0 Гр/фракция до 50 Гр.

В случае, если IMRT откладывается по административным причинам, общая запланированная доза может быть введена до 9 недели.

Пациенты должны соответствовать следующим критериям для начала IMRT на D1C2 и D1C3: ? $1000/\text{мм}^3$ (на микролитр) ANC (абсолютное число нейтрофилов), $\geq 75000/\text{мм}^3$ (на микролитр) тромбоцитов, Hb $\geq 8,0$ г/дл, альбумин $\geq 1,8$ г/дл, ALT/AST ≤ 5

ULN, общий билирубин $\leq$ 2 ULN.

Плановые перерывы в радиационной терапии не допускаются.

Прерывание IMRT для разрешения/улучшения радиохимической токсичности не должно превышать в общей сложности 21 день лечения.

Допускается не более 2 пропусков доз в течение одной недели. Если перерывов в лечении нельзя избежать, причины должны быть документально подтверждены.

Прерванные фракции следует заменить следующим образом:

Если две дозы пропущены в течение одной недели, добавляют вторую фракцию в день той же недели при условии, что между двумя фракциями допускается минимум 6-часовой интервал.

ИЛИ

Вводят прерванные фракции в конце лечения

В любом случае, в любую конкретную неделю будет дано не более 6 фракций.

Если RT прервана более чем на 21 день лечения, следует провести визит ЕОТ. Пациент навсегда прекратит прием Debio 1143, но останется в исследовании для последующего наблюдения в соответствии с протоколом.

Исследование состоит из 3 периодов:

1. Скрининг: от D-42 до D-1 (6 недель+1 неделя окно до D-42).

2. Лечение: с D1 по D140 (9 недель+9 недель+1 неделя)

а) Комбинированная терапия: 3 x 3-недельных цикла Debio 1143/плацебо+сопутствующая СРТ.

б) Монотерапия: 3 x 3-недельных цикла монотерапии Debio 1143/плацебо.

3. Последующее наблюдение: Субъектов наблюдают до смерти, до тех пор, пока последний участник исследования не достигнет своего 60-месячного визита после рандомизации или не прекратит участие в исследовании, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Схема введений представлена на Фигуре 5. В протоколе, изображенном на Фигуре 5, пациенту-человеку вводят соединение А в дни 1-14 и не вводят соединение А в дни 15-21 21-дневного цикла. Также одновременно назначают химиотерапевтический препарат на основе платины (например, цисплатин или карбоплатин) только на 2 день, а также радиационную терапию на 1-5, 8-12 и 15-19 дни 21-дневного цикла. 21-дневный цикл повторяют еще два раза (для проведения радиационной терапии в течение 9 недель). Если радиационную терапию проводят только в течение семи или восьми недель, то последние две или одна неделя, соответственно, будут пропущены во время третьего цикла. Затем следуют три 21-дневных цикла, в которых пациенту-человеку вводят соединение А в дни 1-14 и не вводят соединение А в дни 15-21 в каждом 21-дневном цикле.

В варианте 2 этого примера 6, исследование проводят, как описано выше, и, кроме того, модифицируют дозы Debio 1143/соответствующего плацебо и/или химиотерапии на основе платины после возникновения нежелательных явлений (АЕ), связанных с исследуемым(и) лечением(ями) согласно Таблице 5 ниже во время периода

комбинированного лечения (циклы 1-3) и согласно таблице 6 ниже во время монотерапии (циклы 4-6). В данном варианте 2, таблица 4 не применяется относительно модификации доз цисплатина. В данном варианте 2, общие правила введения Debio 1143/плацебо, описанные выше, применяются только в той мере, в какой они соответствуют таблицам 5 и 6.

Таблица 5. Модификации дозы Debio 1143/соответствующего плацебо и химиотерапии на основе препаратов платины после АЕ, связанного с исследуемым(и) лечением(ями), в период комбинированного лечения (циклы 1-3)

Неблагоприятное явление	Степень (в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений [CTCAE] V5.0) или пороговым значением	Действие: Модификация лечения	
		Debio 1143 или соответствующее плацебо	Цисплатин/Карбоплатин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Фебрильная нейтропения	G3 или G4	G4: Отменяют дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения лихорадки <G1 и нейтропении ≤G2 (обязательно). Возобновляют лечение на том же уровне дозы. G3: Поддерживают Debio 1143/1143 соответствующее плацебо, на том же уровне дозы по усмотрению	<u>1 случай</u> Приостанавливают дальнейшую химиотерапию до разрешения лихорадки <G1 и нейтропении ≤G2. Если лихорадка <G1 и нейтропения ≤G2, возобновляют лечение в следующей более низкой дозе (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном введении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: возобновляют

		исследователя/врача. В противном случае пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения лихорадки $<G1$ и нейтропении $\leq G2$. Возобновляют лечение на том же уровне дозы.	лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Рассматривают возможность полного прекращения приема цисплатина/карбоплатина по усмотрению исследователя/врача. В противном случае, если разрешается лихорадка $<G1$ и нейтропении $\leq G2$, возобновляют лечение цисплатином в следующей более низкой дозе (-25% от предыдущей дозы) или рассматривают возможность перехода на лечение карбоплатином при AUC=4 (если это еще не сделано) в следующее запланированное введение химиотерапии.
Снижение количества нейтрофилов	G4	Исключают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до достижения $\leq G2$ (обязательно). Возобновляют лечение на том же уровне дозы.	<u>1 случай</u> Приостанавливают дальнейшую химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если разрешается до $\leq G2$, возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном назначении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или

			переходящих на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Рассматривают возможность полного прекращения приема цисплатина/карбоплатина по усмотрению исследователя/врача. В противном случае: приостанавливают дальнейшую химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если разрешается $\leq G2$, возобновляют лечение цисплатином в следующей более низкой дозе (-25% от предыдущей дозы) ИЛИ рассматривают возможность перехода на лечение карбоплатином при AUC=4 (если это еще не сделано) при следующем запланированном введении химиотерапии. <u>Примечание.</u> При продолжении химиотерапии рекомендуется использовать профилактику гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF).
	G3	Сохраняют Debio 1143/соответствующее плацебо на том же уровне дозы по усмотрению исследователя/врача.	Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если разрешается до $\leq G2$, возобновляют лечение в той же дозе при следующем

		В противном случае, приостанавливают лечение до разрешения $\leq G2$ и возобновляют лечение в той же дозе.	запланированном назначении химиотерапии. <u>Примечание</u> . При продолжении химиотерапии рекомендуется использовать профилактику гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF).
Тромбоцитопения	G4	Исключают дозу Debio 1143/соответствующую дозу плацебо до достижения $\leq G2$ (обязательно). Возобновляют лечение на том же уровне дозы.	<u>1 случай</u> Приостанавливают дальнейшее введение цисплатина до разрешения $\leq G2$. Если разрешается до $\leq G2$, возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном назначении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: откладывают введение до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет $\geq 100\ 000$ клеток/мм ³ , и возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Приостанавливают дальнейшее введение цисплатина до разрешения $\leq G2$. Если разрешается до $\leq G2$, возобновляют лечение на следующем более низком уровне

			дозы (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном назначении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: откладывают введение до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет ≥ 100000 клеток/мм³, и возобновляют лечение при AUC=4. Рассматривают полное прекращение лечения цисплатином/карбоплатином по усмотрению исследователя/врача. <u>Примечание</u>. Рассматривают возможность переливания тромбоцитов по клиническим показаниям.
	G3	Сохраняют Debio 1143/соответствующее плацебо на том же уровне дозы по усмотрению исследователя/врача. В противном случае приостанавливают лечение до разрешения $\leq G2$ и возобновляют лечение в той же дозе.	Приостанавливают дальнейшее введение цисплатина до разрешения $\leq G2$. Если разрешается $\leq G2$, возобновляют лечение в той же дозе при следующем назначении химиотерапии по усмотрению исследователя/врача. В противном случае возобновляют лечение в следующей более низкой дозе (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном введении

			химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: откладывают введение до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет ≥ 100000 клеток/мм³, и возобновляют лечение при AUC=4.
Анемия	G4	Исключают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G2$ (обязательно). Возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы.	<u>1 случай</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если разрешается до $\leq G2$, возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном введении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Возобновляют лечение в следующей более низкой дозе (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном введении

			химиотерапии. Рассматривают полное прекращение лечения цисплатином/карбоплатином по усмотрению исследователя/врача. <u>Примечание:</u> Рассматривают возможность переливания PRBC по клиническим показаниям. Использование рекомбинантного эритропоэтина человека (rHu EPO) не допускается.
	G3	Поддерживают Debio 1143 на том же уровне дозы по усмотрению исследователя/врача. В противном случае приостанавливают лечение до разрешения $\leq G2$ и возобновляют лечение в той же дозе.	<u>1 случай</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если разрешается до $\leq G2$, возобновляют лечение в той же дозе при следующем запланированном введении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=-5. <u>Рецидив</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если разрешается $\leq G2$, рассматривают возможность возобновления лечения со следующей более низкой дозой (-25% от

			предыдущей дозы) при следующем запланированном назначении химиотерапии по усмотрению исследователя/врача. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4 по усмотрению исследователя/врача. <u>Примечание. Рассматривают возможность переливания PRBC по клиническим показаниям.</u> Использование рекомбинантного эритропоэтина человека (rHu EPO) не допускается.
<u>Исследования</u>			
Увеличение амилазы и/или липазы	G4	<u>1 случай</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующее плацебо до разрешения $\leq G2$. Если разрешается в течение ≤ 7 дней: возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы. Если разрешается в течение >7 дней: полностью прекращают прием исследуемого препарата (обязательно). <u>Любой рецидив</u>	<u>1 случай</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если разрешается до $\leq G2$, возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном назначении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4.

		Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).	<u>Рецидив</u> Полное прекращение приема цисплатина/карбоплатина.
	G3 Симптоматическая амилаза и/или липаза*	<u>1 случай</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующее плацебо до разрешения $\leq G2$. Если разрешается ≤ 14 дней: возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы. Если разрешается в течение >14 дней, полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо. <u>Любой рецидив</u> Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).	Действия, основанные на заключении исследователя /врача.
	G3 асимптоматическая амилаза/липаза*	<u>1 случай</u> Сохраняют дозу Debio 1143/соответствующего плацебо по усмотрению исследователя/врача и внимательно наблюдают.	<u>1 случай</u> Действия, основанные на заключении исследователя /врача . <u>Любой рецидив</u> Полностью прекращают прием

		В противном случае, пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G2$. Если разрешается в течение ≤ 7 дней: возобновляют лечение с той же дозой. Если разрешается в течение >7 дней: возобновляют лечение в следующей более низкой дозе <u>Любой рецидив</u> Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо.	цисплатина/карбоплатина.
	*Примечание: КТ или другое визуализирующее исследование для оценки поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей должно быть выполнено в течение 1 недели после первого появления любого СТСАЕ $\geq G3$ амилазы и/или липазы или по клиническим показаниям.		
Токсичность печени: AST и/или ALT	G4	Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).	Полностью прекращают прием цисплатина/карбоплатина.
	G3	<u>1 случай</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G1$. При разрешении в течение ≤ 14 дней возобновляют лечение в той же дозе.	Действия, основанные на заключении исследователя /врача.

		При разрешении в течение >14 дней возобновляют лечение в следующей более низкой дозе. <u>Любой рецидив</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G1$. Возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы.	
Критерии закона Хая для DILI	AST повышена $\geq G2$, и/или ALT повышена $\geq G2$, и Общий билирубин повышен $>2 \times ULN$ и ALP повышена $\leq 2 \times ULN$	<u>Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо.</u> <u>Оценивают любую потенциальную причину токсичности для печени:</u> - Если выявлена и устранена какая-либо потенциальная причина, отличная от DILI: возобновляют лечение в той же дозе только после разрешения $\leq G1$ для ALT/AST И общего билирубина $\leq 2 \times ULN$. В случае повторного возникновения после повторного введения лечения, полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо	Действия, основанные на заключении исследователя /врача.

		(обязательно). - Если никакая <u>другая причина не выявлена</u> , полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).	
Двухнаправленная тахикардия; полиморфная желудочковая тахикардия; признаки/симптомы серьезной аритмии	G4	Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).	Полностью прекращают прием цисплатина/карбоплатина.
QTcF-удлинение: <u>Примечание:</u> Интервал QT считается удлиненным,	G3 QTcF >500 мс или удлинение интервала QT >60 мс от исходного уровня	Если удлинение QTcF подтверждается <u>любым</u> критерием (т. е. интервал QTcF >500 мс или >60 мс увеличивается от <u>исходного уровня</u>): Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до	<u>1 случай</u> Действия, основанные на заключении исследователя /врача. <u>2 случай</u> Рассматривают возможность полного прекращения приема цисплатина/карбоплатина

если ≥ 2 из 3 записей ЭКГ показывают удлинение интервала QTcF.		разрешения в пределах 30 мс от исходного уровня или QTcF <480 мс (см. также Раздел Ошибка! Источник ссылки не найден для ведения субъектов). Консультация с медицинским наблюдателем перед введением дальнейших лечебных доз. Если интервал QTcF не возвращается к исходному уровню в пределах 30 мс или <480 мс в течение 14 дней, полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо. <u>Если удлинение подтверждается обоими критериями (т. е. интервал QTcF >500 мс и >60 мс увеличивается по сравнению с исходным уровнем):</u> Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (см. также раздел Ошибка! Источник ссылки не найден для ведения субъектов).	по усмотрению исследователя/врача.
<u>Нарушения нервной системы</u>			

Нейротоксичность: периферическая невропатия	G3 или G4	Сохранят дозу Debio 1143/соответствующего плацебо по усмотрению исследователя/врача и внимательно наблюдают.	<u>1 случай</u> Полная отмена цисплатина и переход на карбоплатин AUC=5 при следующем введении химиотерапии. Для субъектов, уже получающих карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Рассматривают полное прекращение приема карбоплатина по усмотрению исследователя/врача.
	G2	Сохраняют дозу Debio 1143/соответствующего плацебо по усмотрению исследователя/врача.	<u>1 случай</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G1$. Если разрешается до $\leq G1$, возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном введении химиотерапии. ИЛИ переходят на карбоплатин AUC=5. Для субъектов, уже получающих карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Рассматривают возможность полного

			прекращения приема цисплатина/карбоплатина по усмотрению исследователя/врача.
<u>Почечная недостаточность</u>			
eGFR (с использованием формулы креатинина CKD-EPI)	30-59 мл/мин/1,73 м²	Сохраняют дозу Debio 1143/соответствующего плацебо.	<u>1 случай</u> Переходят на карбоплатин AUC=5 при следующем введении химиотерапии. Или Для субъекта, продолжающего принимать цисплатин: снижают дозу до 50 мг/м² при следующем введении химиотерапии по усмотрению исследователя/врача. <u>Рецидив</u> Рассматривают полное прекращение лечения цисплатином/карбоплатином или рассматривают возможность перехода на лечение карбоплатином при AUC=5 (если это еще не сделано) при следующем запланированном введении химиотерапии.
	<30 мл/мин/1,73 м²	Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до тех пор, пока eGFR не станет ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² .	Полностью прекращают прием цисплатина. Рассматривают возможность перехода на карбоплатин AUC=5 при следующем введении химиотерапии.

		Возобновляют лечение на том же уровне дозы.	
<u>Желудочно-кишечные нарушения</u>			
Тошнота и/или рвота	G4	Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).	<u>Полностью прекращают прием</u> цисплатина/карбоплатина (обязательно).
	G3 сохраняется в течение 5 дней, несмотря на адекватную поддерживающую терапию.	Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до достижения $\leq G2$. Возобновляют лечение на том же уровне дозы.	<u>1 случай</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Если значение $\leq G2$, возобновляют лечение в той же дозе при следующем запланированном введении химиотерапии ИЛИ переходят на карбоплатин AUC=4. Для субъектов, уже получающих карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Для субъекта, получающего цисплатин: переход на карбоплатин AUC=4 ИЛИ рассматривают возможность полного прекращения приема цисплатина/карбоплатина по усмотрению исследователя/врача.
Диарея	G4	Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо	Полностью прекращают прием цисплатина/карбоплатина.

		(обязательно).	
	G3 сохраняется в течение 5 дней, несмотря на адекватную поддерживающую терапию	Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до достижения $\leq G2$. Возобновляют лечение на том же уровне дозы.	<u>1 случай</u> Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G2$. Возобновляют лечение в той же дозе при следующем запланированном введении химиотерапии ИЛИ переходят на карбоплатин AUC=4. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Для субъекта, получающего цисплатин: переход на карбоплатин AUC=4. ИЛИ рассматривают возможность полного прекращения приема цисплатина/карбоплатина по усмотрению исследователя/врача.
Мукозит/ дисфагия	G4	Пропускают дозу Debio 1143/соответствующую дозу плацебо до разрешения $\leq G3$. Если разрешается $\leq G3$, возобновляют лечение на том же уровне дозы по усмотрению исследователя/врача. В	Приостанавливают химиотерапию до разрешения $\leq G3$. Если разрешается до $\leq G3$, возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы (-25% от предыдущей дозы) при следующем запланированном введении

		противном случае, возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы.	химиотерапии по усмотрению исследователя/врача.
		Примечание. Чрескожная эндоскопическая гастростомическая трубка или назогастральный зонд должны быть установлены в соответствии с потенциальной потерей веса и нарушением глотания (если они еще не установлены).	
<u>Заболевания уха и лабиринта</u>			
Шум в ушах	≥G2	Сохраняют дозу Debio 1143/соответствующего плацебо.	Приостанавливают химиотерапию до разрешения ≤G1. Для субъекта, получающего цисплатин: - Если восстанавливается до ≤G1, снижают дозу до 50 мг/м ² при следующем введении химиотерапии по усмотрению исследователя/врача или переключаются на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=5. - Если шум в ушах сохраняется, прекращают лечение цисплатином (обязательно) и переходят на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4.
Ухудшение слуха	≥G2	Сохраняют дозу Debio 1143/соответствующего плацебо.	<u>1 случай</u> Полностью прекращают прием цисплатина и переходят на карбоплатин AUC=5 при

			следующем введении химиотерапии. Для субъектов, получающих карбоплатин или переходящих на карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4. <u>Рецидив</u> Рассматривают полное прекращение приема карбоплатина по усмотрению исследователя/врача. Для субъектов, принимающих карбоплатин: возобновляют лечение при AUC=4.
<u>Все другие нежелательные явления (АЕ) (предположительно связанные с исследуемым лечением, включая Debio 1143/соответствующее плацебо)</u>			
Другие АЕ	G4	Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно). Субъект с АЕ G4 может возобновить лечение с более низким уровнем дозы только в том случае, если, по мнению исследователя/врача и после обсуждения со спонсором и документации, событие не угрожает жизни, и субъект может управляться и контролироваться в случае рецидива	Действия, основанные на заключении следователя/врача.

		АЭ.	
	G3	Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G2$. Если разрешается в течение ≤ 7 дней, возобновляют лечение в той же дозе по усмотрению исследователя/врача. Если разрешается в течение >7 дней, возобновляют лечение в следующей более низкой дозе.	Действия, основанные на заключении следователя /врача.

Сокращения: АЕ: нежелательное явление; ALP: щелочная фосфатаза; ALT: аланинаминотрансфераза; AST: аспартатаминотрансфераза; AUC: площадь под кривой; С: цикл; DILI: вызванное лекарственным средством поражение печени; eGFR: расчетная скорость клубочковой фильтрации; G: степень; EPO: эритропоэтин; PRBC: эритроцитарная масса; QTcF: скорректированный интервал QT по Фредерику; ULN: верхняя граница нормы.

Таблица 6: Модификации дозы Debio 1143/соответствующего плацебо после АЕ, связанного с исследуемым(и) лечением(ями), в период монотерапии (циклы 4-6)

Неблагоприятное явление	Оценка (по CTCAE V5.0) или граничное значение	Действие: Модификация лечения
Debio 1143 или соответствующее плацебо		
<u>Исследования</u>		

Неблагоприятное явление	Оценка (по CTCAE V5.0) или граничное значение	Действие: Модификация лечения
Debio 1143 или соответствующее плацебо		
Амилаза и/или липаза	Амилаза G4 и/или липаза	<u>1 случай</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G2$. Если разрешается в течение ≤ 7 дней: возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы. Если разрешается в течение > 7 дней: полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно). <u>Любой рецидив</u> Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).
	Симптоматическая амилаза/липаза G3	<u>1 случай</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G2$. Если разрешается в течение ≤ 14 дней: возобновляют лечение со следующей более низкой дозой. Если разрешается в течение > 14 дней, полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо. <u>Любой рецидив</u> Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).
	Бессимптомная амилаза/липаза G3	<u>1 случай</u> Сохраняют дозу Debio 1143/соответствующего плацебо по усмотрению

Неблагоприятное явление	Оценка (по CTCAE V5.0) или граничное значение	Действие: Модификация лечения
Debio 1143 или соответствующее плацебо		
		исследователя/врача и внимательно наблюдают. В противном случае, пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G2$. Если разрешается в течение ≤ 7 дней: возобновляют лечение на том же уровне дозы. Если разрешается в течение >7 дней: возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы. <u>Любой рецидив</u> Полное прекращение приема Debio 1143/соответствующего плацебо.
Примечание. КТ или другое визуализирующее исследование для оценки поджелудочной железы, печени и желчного пузыря должно быть выполнено в течение 1 недели после первого появления любого CTCAE $\geq G3$ амилазы и/или липазы или по клиническим показаниям.		
AST и/или ALT	G4	Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).
	G3	<u>1 случай</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G1$. При разрешении в течение ≤ 14 дней возобновляют лечение в той же дозе. При разрешении в течение >14 дней возобновляют лечение в следующей более низкой дозе. <u>Любой рецидив</u>

Неблагоприятное явление	Оценка (по CTCAE V5.0) или граничное значение	Действие: Модификация лечения
Debio 1143 или соответствующее плацебо		
		Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G1$. Возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы.
Критерии закона Хей для DILI	AST повышена $\geq G2$, и/или ALT повышена $\geq G2$, и Общий билирубин повышен $> 2 \times ULN$ и Повышение ALP $\leq 2 \times ULN$	<u>Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо. Оценивают любую потенциальную причину токсичности для печени:</u> - Если выявлена и устранена какая-либо потенциальная причина, отличная от DILI: возобновляют лечение в той же дозе только после разрешения $\leq G1$ для ALT/AST И общего билирубина $\leq 2 \times ULN$. В случае рецидива после повторного введения, полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно). - Если никакой <u>другой причины не выявлено</u>, полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).
Двунаправленная тахикардия; полиморфная желудочковая тахикардия; признаки/симптомы серьезной	G4	<u>Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо</u>

Неблагоприятное явление	Оценка (по CTCAE V5.0) или граничное значение	Действие: Модификация лечения
Debio 1143 или соответствующее плацебо		
аритмии		
QTcF-удлинение: <u>Примечание:</u> Интервал QT считается удлинённым, если ≥ 2 из 3 записей ЭКГ показывают удлинение интервала QTcF.	G3 QTcF >500 мс или удлинение интервала QT >60 мс от исходного уровня	<u>1 случай</u> Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до тех пор, пока QTcF не станет <480 мс. Прекращают прием любых сопутствующих препаратов, потенциально вызывающих удлинение интервала QTc. Если сопутствующий препарат, потенциально вызывающий удлинение интервала QTc, отсутствует: рассматривают возможность возобновления лечения на следующем более низком уровне дозы. <u>2 случай</u> Полное прекращение приема Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно).
<u>Желудочно-кишечные нарушения</u>		
Тошнота/рвота, несмотря на адекватную стандартную профилактику	G3, устойчивая к поддерживающей терапии	Пропускают дозу Debio 1143/соответствующего плацебо до разрешения $\leq G2$. Возобновляют лечение на следующем более низком уровне дозы.

Неблагоприятное явление	Оценка (по CTCAE V5.0) или граничное значение	Действие: Модификация лечения
Debio 1143 или соответствующее плацебо		
у		
<u>Все другие АЕ (предположительно, связанные с Debio 1143/соответствующим плацебо)</u>		
Другие АЕ	G4	Полностью прекращают прием Debio 1143/соответствующего плацебо (обязательно). Субъект с АЕ G4 может возобновлять лечение на более низком уровне дозы только в том случае, если, по мнению исследователя и после обсуждения со спонсором и документации, событие не угрожает жизни, и субъект может управляться и контролироваться при рецидиве АЕ.
	G3	Пропускают дозу Debio 1143/соответствующую дозу плацебо до разрешения $\leq G2$. При разрешении в течение ≤ 7 дней возобновляют лечение в той же дозе по усмотрению исследователя. Если разрешается в течение >7 дней, возобновляют лечение в следующей более низкой дозе.

Сокращения: АЕ: нежелательное явление; ALP: щелочная фосфатаза; ALT: аланинаминотрансфераза; AST: аспартатаминотрансфераза; AUC: площадь под кривой; C: цикл; DILI: вызванное лекарственным средством поражение печени; G: степень; QTcF: скорректированный интервал QT по Фредерику; ULN: верхняя граница нормы.

Следует понимать, что раздел «Подробное описание», а не разделы «Сущность» и «Реферат» предназначен для использования при толковании формулы изобретения. Разделы «Сущность» и «Реферат» излагают один или несколько, но не все иллюстративные аспекты настоящего изобретения, как предполагается изобретателем(ями), и, таким образом, никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

Настоящее изобретение было описано выше с помощью функциональных стандартных блоков, иллюстрирующих реализацию конкретных функций и их взаимосвязей. Границы этих функциональных стандартных блоков были определены в настоящем документе произвольно для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены по мере надлежащего выполнения указанных функций и их взаимосвязей.

Вышеприведенное описание конкретных аспектов настолько полно раскрывает общую природу изобретения, что другие могут, применяя знания в рамках данной области техники, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные аспекты без ненужных экспериментов, не выходя за рамки общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и диапазона эквивалентов описанных аспектов, основанных на принципах и рекомендациях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе приведена в целях описания, а не ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должна быть интерпретирована специалистом в данной области техники в свете учений и руководств.

Широта и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо из вышеописанных иллюстративных аспектов, а должны определяться только в соответствии со следующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента-человека с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов ингибиторов белка апоптоза («IAP»), где способ включает:

(a) первую схему, включающую одновременное введение одного или нескольких антагонистов IAP, химиотерапевтического препарата на основе платины и облучения; и

(b) вторую схему, включающую введение одного или нескольких антагонистов IAP.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что первая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором один или несколько антагонистов IAP вводят в течение 14 дней подряд, после чего в течение семи дней антагонисты IAP не вводят.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что первая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме вводят в первый день каждого 21-дневного цикла.

5. Способ по п. 3, отличающийся тем, что химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме вводят на второй день каждого 21-дневного цикла.

6. Способ по любому из пп. 3-5, отличающийся тем, что облучение проводят в первые пять дней подряд каждого 21-дневного цикла.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что вторая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят в течение 14 дней подряд, после чего в течение семи дней антагонист IAP не вводят.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что вторая схема включает два последовательных 21-дневных цикла.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что вторая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что во второй схеме не вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины или облучение.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что один или несколько антагонистов IAP выбраны из группы, состоящей из соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, LCL-161 или его фармацевтически приемлемой соли, CUDC 427/GDC 0917 или его фармацевтически приемлемой соли, бинапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли, APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или их фармацевтически приемлемой соли, или их комбинаций.

12. Способ по пп. 1-11, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят первый

антагонист IAP, представляющий собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и второй антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из биринапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли и APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, и их комбинаций.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят третий антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или их фармацевтически приемлемой соли и их комбинаций.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP, представляющий собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP, представляющий собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 100 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, как в первой, так и во второй схеме, ежедневно.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 150 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, как в первой, так и во второй схемах, ежедневно.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что пациенту-человеку ежедневно вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, как по первой, так и по второй схемам, ежедневно.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения, злоупотребляет алкоголем и/или имеет HPV-отрицательный ОРС.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

22. Способ по п. 19, отличающийся тем, что пациент-человек имеет HPV-отрицательный ОРС.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А в форме свободного основания.

24. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А, являющееся фармацевтически приемлемой солью.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что соединение А представляет собой

фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, fumarата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфата, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолят, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят перорально.

28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде твердой дозированной формы.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

30. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде раствора.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что раствор представляет собой водный раствор.

32. Способ по п. 30 или 31, отличающийся тем, что раствор соединения А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку.

33. Способ по п. 30 или 31, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

35. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде одной дозы один раз в сутки.

36. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, разделенное на несколько доз, которые вводят два, три или четыре раза в сутки.

37. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме вводят внутривенно.

38. Способ по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что химиотерапевтический препарат на основе платины первой схемы представляет собой один или несколько препаратов, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является цисплатин.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до 150 мг/м² еженедельно.

41. Способ по п. 39, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно.

42. Способ по п. 39, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² еженедельно.

43. Способ по п. 38, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является карбоплатин.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл.

45. Способ по п. 43, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл, еженедельно.

46. Способ по п. 43, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

47. Способ по любому из пп. 1-46, отличающийся тем, что пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 70 Грей по первой схеме.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 56 Грей по первой схеме.

49. Способ по любому из пп. 1-48, отличающийся тем, что облучение представляет собой радиационную терапию с модуляцией интенсивности.

50. Способ по любому из пп. 1-49, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, двух часов.

51. Способ по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку, по меньшей мере, одного антагониста IAP по первой схеме.

52. Способ по любому из пп. 1-51, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, двух часов.

53. Способ по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку, по

меньшей мере, одного антагониста IAP по второй схеме.

54. Способ по любому из пп. 1-53, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома локализуется в области головы и шеи.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному области головы и шеи, локализирующуюся в ротоглотке, гортани, гортаноглотке или полости рта и, более конкретно, выбран из группы, состоящей из ротоглотки, гортани, гортаноглотки.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки.

57. Способ по п. 55 или 56, отличающийся тем, что рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

58. Способ по п. 55 или 56, отличающийся тем, что рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

59. Способ по любому из пп. 1-58, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998, или где местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 2010 или 2018.

60. Способ лечения пациента-человека, страдающего местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, одного или нескольких антагонистов IAP, где способ включает:

- 1) первую схему, включающую 21-дневный цикл, который включает введение одного или нескольких антагонистов IAP в 1-14 дни цикла, химиотерапевтического препарата на основе платины во 2 день цикла, и облучения в 1-5, 8-12 и 15-19 дни цикла; и
- 2) вторая схема включает 21-дневный цикл, включающий введение одного или нескольких антагонистов IAP в 1-14 дни цикла.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что первая схема включает два последовательных 21-дневных цикла.

62. Способ по п. 60, отличающийся тем, что вторая схема включает три последовательных 21-дневных цикла.

63. Способ по любому из пп. 60-62, отличающийся тем, что во второй схеме не вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины или облучение.

64. Способ по любому из пп. 60-63, отличающийся тем, что один или несколько антагонистов IAP выбраны из группы, состоящей из соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, LCL-161 или его фармацевтически приемлемой соли, CUDC 427/GDC 0917 или его фармацевтически приемлемой соли, биринапант или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли, APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, ASTX660 или его

фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или их фармацевтически приемлемой соли, или их комбинаций.

65. Способ по любому из пп. 60-64, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят первый антагонист IAP, который представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и второй антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из биринапанта или его фармацевтически приемлемой соли, AZD5582 или его фармацевтически приемлемой соли и APG-1387 или его фармацевтически приемлемой соли, и их комбинаций.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят третий антагонист IAP, выбранный из группы, состоящей из ASTX660 или его фармацевтически приемлемой соли, SBP-0636457, JP1201 или их фармацевтически приемлемой соли, и их комбинаций.

67. Способ по любому из пп. 60-66, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP, представляющий собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

68. Способ по любому из пп. 60-67, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят, по меньшей мере, один антагонист IAP, представляющий собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят примерно 100 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание, как в первой, так и во второй схемах.

70. Способ по п. 68, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят примерно 150 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах.

71. Способ по п. 68, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах.

72. Способ по любому из пп. 60-71, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения, злоупотребляет алкоголем и/или имеет HPV-отрицательный ОРС.

73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения.

74. Способ по п. 72, отличающийся тем, что пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

75. Способ по п. 72, отличающийся тем, что пациент-человек имеет HPV-отрицательный ОРС.

76. Способ по любому из пп. 60-75, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А в форме свободного основания.

77. Способ по любому из пп. 60-75, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один

антагонист IAP представляет собой соединение А, представляющее собой фармацевтически приемлемую соль.

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую солевую форму, выбранную из группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, fumarата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфата, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолята, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

80. Способ по любому из пп. 60-79, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят перорально.

81. Способ по любому из пп. 60-80, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде твердой дозированной формы.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

83. Способ по любому из пп. 60-80, отличающийся тем, что по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде раствора.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что раствор представляет собой водный раствор.

85. Способ по п. 83 или 84, отличающийся тем, что раствор соединения А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюнотомическую трубку.

86. Способ по п. 83 или 84, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

88. Способ по любому из пп. 60-87, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, которое вводят в виде одной дозы один раз в сутки.

89. Способ по любому из пп. 60-87, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP представляет собой соединение А или его фармацевтически приемлемую

соль, разделенное на несколько доз, которые вводят один, два, три или четыре раза в сутки.

90. Способ по любому из пп. 60-89, отличающийся тем, что химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины по первой схеме вводят внутривенно.

91. Способ по пп. 60-90, отличающийся тем, что химиотерапевтический препарат на основе платины по первой схеме представляет собой один или несколько препаратов, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и неаплатина.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является цисплатин.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до 150 мг/м² еженедельно.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно.

95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² еженедельно.

96. Способ по п. 91, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является карбоплатин.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл.

98. Способ по п. 96, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл еженедельно.

99. Способ по п. 96, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

100. Способ по любому из пп. 60-99, отличающийся тем, что пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 70 Грей по первой схеме.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 56 Грей по первой схеме.

102. Способ по любому из пп. 1-101, отличающийся тем, что облучение представляет собой радиационную терапию с модуляцией интенсивности.

103. Способ по любому из пп. 1-102, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один антагонист IAP вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, двух часов.

104. Способ по любому из пп. 1-103, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку, по меньшей мере, одного антагониста IAP по первой схеме.

105. Способ по любому из пп. 1-104, отличающийся тем, что, по меньшей мере,

один антагонист IAP вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, двух часов.

106. Способ по любому из пп. 1-105, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку, по меньшей мере, одного антагониста IAP по второй схеме.

107. Способ по любому из пп. 1-106, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома локализуется в области головы и шеи.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному области головы и шеи, локализирующуюся в ротоглотке, гортани, гортаноглотке или полости рта и, более конкретно, выбрана из группы, состоящей из ротоглотки, гортани, гортаноглотки.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки.

110. Способ по п. 108 или 109, отличающийся тем, что рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

111. Способ по п. 108 или 109, отличающийся тем, что рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

112. Способ по любому из пп. 1-111, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998, или где местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 2010 или 2018.

113. Способ лечения пациента-человека, страдающего местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, где способ включает:

1) первую схему, включающую три 21-дневных цикла, которые включают введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в дни 1-14 каждого цикла, цисплатина в день 2 каждого цикла и облучение в дни 1-5, 8-12, и 15-19 каждого цикла, где цисплатин может быть заменен карбоплатином после первого цикла; и

2) вторую схему, включающую три 21-дневных цикла, которые включают введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в дни 1-14 каждого цикла.

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что пациенту ежедневно вводят соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания.

115. Способ по п. 114, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах.

116. Способ по любому из пп. 113-115, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем.

117. Способ по п. 116, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения.

118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

119. Способ по любому из пп. 113-118, отличающийся тем, что Соединение А находится в форме свободного основания.

120. Способ по любому из пп. 113-118, отличающийся тем, что Соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

121. Способ по п. 120, отличающийся тем, что соединение А представляет собой приемлемую форму соли, выбранную из фармацевтической группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, фумарата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфоната, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолята, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината.

122. Способ по п. 121, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

123. Способ по любому из пп. 113-122, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

124. Способ по любому из пп. 113-123, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой дозированной формы.

125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

126. Способ по любому из пп. 113-123, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора.

127. Способ по п. 127, отличающийся тем, что раствор представляет собой водный раствор.

128. Способ по п. 126 или 127, отличающийся тем, что раствор соединения А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку.

129. Способ по любому из пп. 126-128, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

130. Способ по п. 129, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на

соединение А в виде его свободного основания.

131. Способ по любому из пп. 113-130, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки.

132. Способ по любому из пп. 113-130, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят два, три или четыре раза в сутки.

133. Способ по любому из пп. 113-132, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят карбоплатин во втором и/или третьем 21-дневном цикле по первой схеме, а не цисплатин, если у пациента-человека скорость клубочковой фильтрации составляет 30-59 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, после первого цикла.

134. Способ по любому из пп. 113-133, где цисплатин или карбоплатин вводят внутривенно.

135. Способ по любому из пп. 113-134, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до 150 мг/м² еженедельно.

136. Способ по п. 135, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно.

137. Способ по п. 136, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе примерно 100 мг/м² еженедельно.

138. Способ по любому из пп. 113-134, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл.

139. Способ по п. 139, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл еженедельно.

140. Способ по п. 139, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

141. Способ по любому из пп. 113-140, отличающийся тем, что пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 70 Грей по первой схеме.

142. Способ по любому из пп. 113-141, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, двух часов.

143. Способ по любому из пп. 113-142, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку соединения А или его фармацевтически приемлемой соли по первой схеме.

144. Способ по любому из пп. 113-143, отличающийся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент голодал в течение, по меньшей мере, двух часов.

145. Способ по любому из пп. 113-144, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа после введения пациенту-человеку

соединения А или его фармацевтически приемлемой соли по второй схеме.

146. Способ по любому из пп. 113-145, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома локализуется в области головы и шеи.

147. Способ по п. 146, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному области головы и шеи, локализирующуюся в ротоглотке, гортани, гортаноглотке или полости рта и, более конкретно, выбран из группы, состоящей из ротоглотки, гортани, гортаноглотки.

148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки.

149. Способ по п. 146 или 147, отличающийся тем, что рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

150. Способ по п. 146 или 147, отличающийся тем, что рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

151. Способ по любому из пп. 113-150, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998, или где местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 2010 или 2018.

152. Способ лечения пациента-человека, страдающего местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент-человек, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем.

153. Способ по п. 152, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание.

154. Способ по п. 152 или 153, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения.

155. Способ по любому из пп. 152-154, отличающийся тем, что пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

156. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что соединение А находится в форме свободного основания.

157. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

158. Способ по п. 157, отличающийся тем, что соединение А представляет собой приемлемую форму соли, выбранную из фармацевтической группы, состоящей из ацетата,

гидрохлорида, цитрата, лактата, фумарата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфоната, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолят, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината.

159. Способ по п. 158, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

160. Способ по любому из пп. 152-159, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

161. Способ по любому из пп. 152-160, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой дозированной формы.

162. Способ по п. 161, отличающийся тем, что твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

163. Способ по любому из пп. 152-160, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора.

164. Способ по п. 163, отличающийся тем, что раствор представляет собой водный раствор.

165. Способ по п. 163 или 164, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку.

166. Способ по п. 163 или 164, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

167. Способ по п. 166, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

168. Способ по любому из пп. 152-167, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки.

169. Способ по любому из пп. 152-167, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят два, три или четыре раза в сутки.

170. Способ по любому из пп. 152-169, отличающийся тем, что пациенту-человеку также вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины.

171. Способ по п. 170, отличающийся тем, что химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят внутривенно.

172. Способ по п. 170 или 171, отличающийся тем, что химиотерапевтический препарат на основе платины представляет собой один или несколько препаратов,

выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

173. Способ по п. 172, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является цисплатин.

174. Способ по п. 173, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до 150 мг/м² еженедельно.

175. Способ по п. 174, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно.

176. Способ по п. 175, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе примерно 40 мг/м² или примерно 100 мг/м² еженедельно.

177. Способ по п. 172, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины является карбоплатин.

178. Способ по п. 177, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл.

179. Способ по п. 177, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл еженедельно.

180. Способ по п. 177, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

181. Способ по любому из пп. 152-180, отличающийся тем, что пациенту-человеку также вводят радиацию.

182. Способ по п. 181, отличающийся тем, что пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации максимум до 70 или 72 Грей.

183. Способ по любому из пп. 152-182, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа или, по меньшей мере, двух часов.

184. Способ по любому из пп. 152-183, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа или, по меньшей мере, двух часов после введения пациенту-человеку соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

185. Способ по любому из пп. 157-184, отличающийся тем, что пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение первых 14 дней подряд 21-дневного цикла.

186. Способ по п. 185, отличающийся тем, что пациент-человек получает химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины на второй день 21-дневного цикла.

187. Способ по п. 185, отличающийся тем, что пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение до трех 21-дневных

циклов подряд.

188. Способ по п. 185, отличающийся тем, что пациент-человек получает цисплатин на 2 день первого 21-дневного цикла и карбоплатин на 2 день второго и/или третьего 21-дневного цикла.

189. Способ по любому из пп. 152-188, отличающийся тем, что пациент-человек получает пять фракций облучения каждую неделю в течение 7-9 недель.

190. Способ по любому из п. 189, отличающийся тем, что пациент-человек получает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в течение 14 дней подряд после последней дозы облучения.

191. Способ лечения пациента-человека, страдающего местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, содержащего в количестве, соответствующем от примерно 100 мг до примерно 500 мг соединения А в виде его свободного основания, ежедневно, где пациент-человек, нуждающийся в этом, имеет положительный анамнез курения и/или злоупотребляет алкоголем, где способ включает:

(а) первую схему, включающую одновременное введение соединения А или его приемлемой соли, химиотерапевтического препарата на основе платины и облучения;

(b) вторую схему, включающую введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

192. Способ по п. 191, отличающийся тем, что первая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины вводят в течение 14 дней подряд, после чего в течение семи дней соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины не вводят.

193. Способ по п. 192, отличающийся тем, что первая схема включает три 21-дневных цикла подряд.

194. Способ по любому из пп. 191-193, отличающийся тем, что вторая схема включает, по меньшей мере, один 21-дневный цикл, в котором соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 14 дней подряд, за которыми следуют семь дней, в течение которых соединение А или его фармацевтически приемлемую соль не вводят.

195. Способ по п. 194, отличающийся тем, что вторая схема включает два 21-дневных цикла подряд.

196. Способ по любому из пп. 191-195, отличающийся тем, что во второй схеме не вводят химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины или облучение.

197. Способ по любому из пп. 191-196, отличающийся тем, что пациенту-человеку вводят примерно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на его свободное основание как в первой, так и во второй схемах.

198. Способ по любому из пп. 191-197, отличающийся тем, что пациент-человек имеет положительный анамнез курения.

199. Способ по любому из пп. 191-198, отличающийся тем, что пациент-человек злоупотребляет алкоголем.

200. Способ по любому из пп. 191-199, отличающийся тем, что соединение А находится в форме свободного основания.

201. Способ по любому из пп. 191-199, отличающийся тем, что соединение А представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

202. Способ по п. 201, отличающийся тем, что соединение А представляет собой приемлемую форму соли, выбранную из фармацевтически группы, состоящей из ацетата, гидрохлорида, цитрата, лактата, фумарата, сукцината, фосфата, малеата, сульфата, тартрата, бензоата, мезилата, малата, гидробромида, тозилата, нитрата, N-ацетилглицина, аскорбата, бутаната, этан-1,2-дисульфоната, гентизата, глюкораната, глутарата, гликолята, изетионата, кетоглутарата, малоната, нападисилата, напсилата, никотината, пироглутамата, пирувата, себацината и сукцината.

203. Способ по п. 202, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая форма выбрана из группы, состоящей из сульфата, тозилата, гентизата, гидрохлорида, нападисилата, напсилата, лаурилсульфата, ксинафоата и памоата.

204. Способ по любому из пп. 191-203, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

205. Способ по любому из пп. 191-204, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде твердой дозированной формы.

206. Способ по п. 205, отличающийся тем, что твердая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

207. Способ по любому из пп. 191-204, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора.

208. Способ по п. 207, отличающийся тем, что раствор представляет собой водный раствор.

209. Способ по п. 207 или 208, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально через назогастральный зонд, чрескожную эндоскопическую гастростомическую трубку или чрескожную эндоскопическую еюностомическую трубку.

210. Способ по п. 207 или 208, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации от примерно 10 мг/мл до примерно 50 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

211. Способ по п. 210, отличающийся тем, что раствор содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в концентрации примерно 20 мг/мл в пересчете на соединение А в виде его свободного основания.

212. Способ по любому из пп. 191-211, отличающийся тем, что соединение А или

его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы один раз в сутки.

213. Способ по любому из пп. 191-211, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль делят на несколько доз, которые вводят два, три или четыре раза в сутки.

214. Способ по любому из пп. 191-213, отличающийся тем, что химиотерапевтическое лекарственное средство на основе платины первой схемы вводят внутривенно.

215. Способ по любому из пп. 191-214, отличающийся тем, что химиотерапевтический препарат на основе платины первой схемы представляет собой один или несколько препаратов, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и недаплатина.

216. Способ по п. 215, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является цисплатин.

217. Способ по п. 216, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 10 мг/м² еженедельно до примерно 150 мг/м² еженедельно.

218. Способ по п. 216, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе от примерно 40 мг/м² еженедельно до примерно 100 мг/м² еженедельно.

219. Способ по п. 216, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе примерно 40 мг/м² или примерно 100 мг/м² еженедельно.

220. Способ по п. 215, отличающийся тем, что химиотерапевтическим лекарственным средством на основе платины по первой схеме является карбоплатин.

221. Способ по п. 220, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,0 до примерно 5,5 мг*мин/мл.

222. Способ по п. 221, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 1,5 до примерно 2,0 мг*мин/мл еженедельно.

223. Способ по п. 221, отличающийся тем, что карбоплатин вводят в дозе, достаточной для того, чтобы пациент-человек демонстрировал площадь под кривой от примерно 4,5 до примерно 5,0 каждые три недели.

224. Способ по любому из пп. 191-223, отличающийся тем, что пациенту-человеку предоставляется подходящее количество радиации до максимум 70 Грей по первой схеме.

225. Способ по любому из пп. 191-224, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по первой схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа или, по меньшей мере, двух часов.

226. Способ по любому из пп. 191-225, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа или, по меньшей мере, двух часов после введения пациенту-человеку соединения А или его фармацевтически приемлемой соли по первой схеме.

227. Способ по любому из пп. 191-226, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту-человеку по второй схеме после того, как пациент-человек голодал в течение, по меньшей мере, одного часа или, по меньшей мере, двух часов.

228. Способ по любому из пп. 191-227, отличающийся тем, что пациент-человек голодает в течение, по меньшей мере, одного часа или, по меньшей мере, двух часов после введения пациенту-человеку соединения А или его фармацевтически приемлемой соли по второй схеме.

229. Способ по любому из пп. 152-228, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома локализуется в области головы и шеи.

230. Способ по п. 229, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи выбрана из группы, состоящей из полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки.

231. Способ по п. 230, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома области головы и шеи представляет собой рак ротоглотки.

232. Способ по п. 231, отличающийся тем, что рак ротоглотки не связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

233. Способ по п. 231, отличающийся тем, что рак ротоглотки связан с инфекцией папилломавирусом человека (HPV).

234. Способ по любому из пп. 152-233, отличающийся тем, что местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 1998, или где местнораспространенная плоскоклеточная карцинома имеет стадию III, стадию IVA или стадию IVB в соответствии с системой стадирования Американского объединенного комитета по раку 2010 или 2018.

235. Способ лечения пациента-человека с местнораспространенной плоскоклеточной карциномой, включающий введение пациенту соединения А или его приемлемой соли, цисплатина или карбоплатина и IMRT в течение, по меньшей мере, одного цикла из 21 дня.

236. Способ по п. 235, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят с 1 по 14 день, по меньшей мере, одного цикла продолжительностью 21 день в дозе, соответствующей от 100 мг в сутки или более до 200 мг в сутки или менее соединения А в виде его свободного основания.

237. Способ по п. 236, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, соответствующей 200 мг в сутки соединения А в качестве его свободного основания.

238. Способ по п. 236 или 237, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль первоначально вводят, по меньшей мере, один раз в дозе, соответствующей 200 мг в сутки соединения А в виде его свободного основания, и

затем соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, вводят, по меньшей мере, один раз в уменьшенной дозе, соответствующей 150 мг в сутки или 100 мг в сутки соединения А в виде его свободного основания.

239. Способ по пп. 236, 237 или 238, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят после, по меньшей мере, 1 часа голодания.

240. Способ по п. 239, отличающийся тем, что соединение А или его фармацевтически приемлемую соль вводят с последующим голоданием в течение, по меньшей мере, 1 часа.

241. Способ по п. 240, отличающийся тем, что цисплатин вводят на 2 день, по меньшей мере, одного цикла из 21 дня в дозе от 50 мг/м² в сутки или более до 100 мг/м² в сутки или менее.

242. Способ по п. 241, отличающийся тем, что цисплатин вводят в дозе 100 мг/м² в сутки.

243. Способ по п. 241 или 242, отличающийся тем, что цисплатин первоначально вводят, по меньшей мере, один раз в дозе 100 мг/м² в сутки, и затем цисплатин вводят, по меньшей мере, один раз в сниженной дозе 50 мг/м² в сутки или 75 мг/м² в сутки.

244. Способ по пп. 241, 242 или 243, отличающийся тем, что цисплатин вводят путем внутривенной инфузии в течение периода времени, по меньшей мере, 90 мин.

245. Способ по п. 244, отличающийся тем, что IMRT вводят в общий объем опухоли фракциями по 1 фракции в каждый из 5 дней в течение 7 дней, т.е. в дни 1-5, 8-12 и 15-19 21-дневного цикла, где каждая фракция имеет радиацию 2,0 Грей.

246. Способ по п. 245, отличающийся тем, что избирательное облучение местно-регионарных областей проводят фракциями по 1 фракции в каждый из 5 дней в течение 7 дней, т.е. в дни 1-5, 8-12 и 15-19 21-дневного цикла, где каждая фракция имеет радиацию 1,6 Грей.

247. Способ по п. 246, отличающийся тем, что в дни, когда вводят соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, цисплатин или карбоплатин и IMRT, сначала вводят соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, после чего следует введение цисплатина или карбоплатина, а затем введение IMRT.

248. Способ по п. 247, отличающийся тем, что пациент соответствует одному или нескольким из следующих критериев:

- (i) пациент-человек имеет положительный анамнез курения в течение 10 пачко-лет;
- (ii) пациент-человек злоупотребляет алкоголем, потребляя в среднем 21 порцию в неделю;
- (iii) у пациента в анамнезе нет инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ);
- (iv) у пациента нет других инфекций, таких как вирусные, и/или бактериальные, и/или грибковые инфекции, требующие системного лечения;
- (v) у пациента-человека нет активного неконтролируемого воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром

Шегрена или тяжелый распространенный псориаз, требующего постоянного лечения препаратами против фактора некроза опухоли (TNF);

(vi) у пациента-человека нет нарушения функции сердечно-сосудистой системы или клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний;

(vii) у пациента-человека нет симптоматического заболевания легких, требующего постоянной или периодической подачи кислорода;

(viii) у пациента-человека нет некомпенсированного или симптоматического цирроза печени, который показывает оценку В или С по Чайлд-Пью.

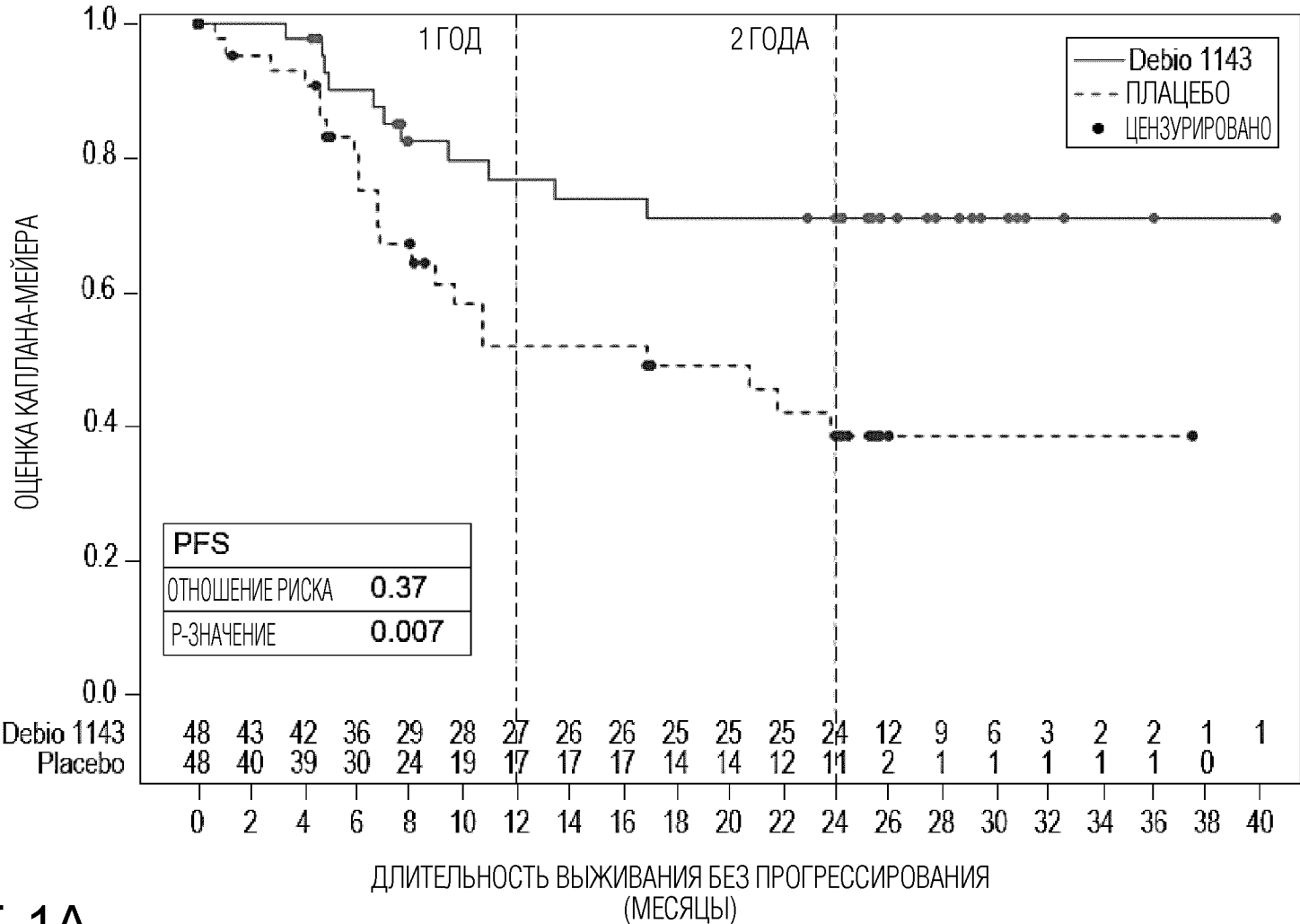
249. Антагонист IAP или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе по любому из предшествующих пп. 1-151.

250. Соединение А или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе по любому из предшествующих пп. 1-248.

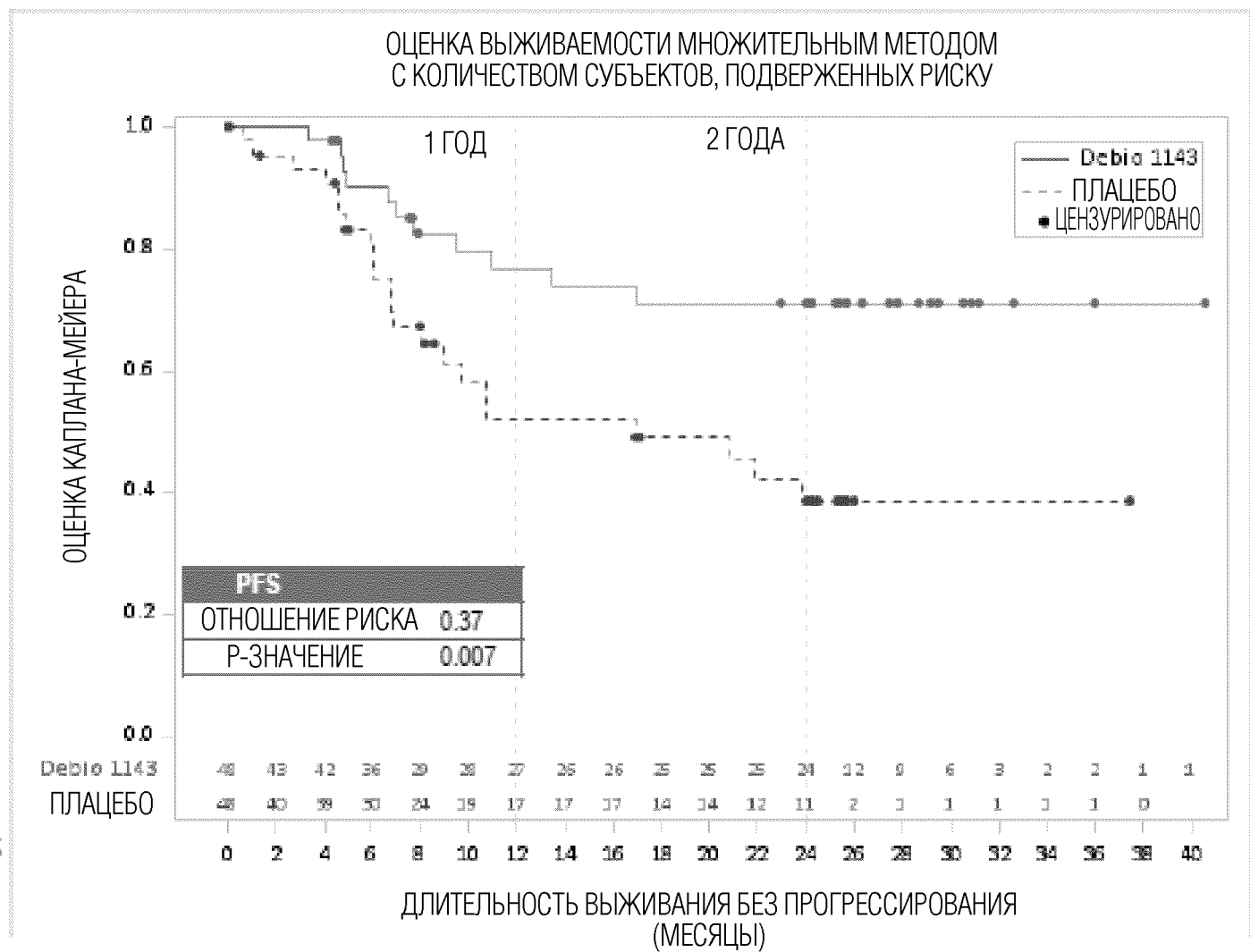
251. Применение антагониста IAP или его фармацевтически приемлемой соли и, предпочтительно, соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы по любому из пп. 1-248.

252. Набор, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую антагонист ингибитора белка апоптоза («IAP») (например, соединение А или его фармацевтически приемлемую соль); и (b) вкладыш с инструкцией по применению первой фармацевтической композиции для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы любым из способов по любому из пп. 1-248.

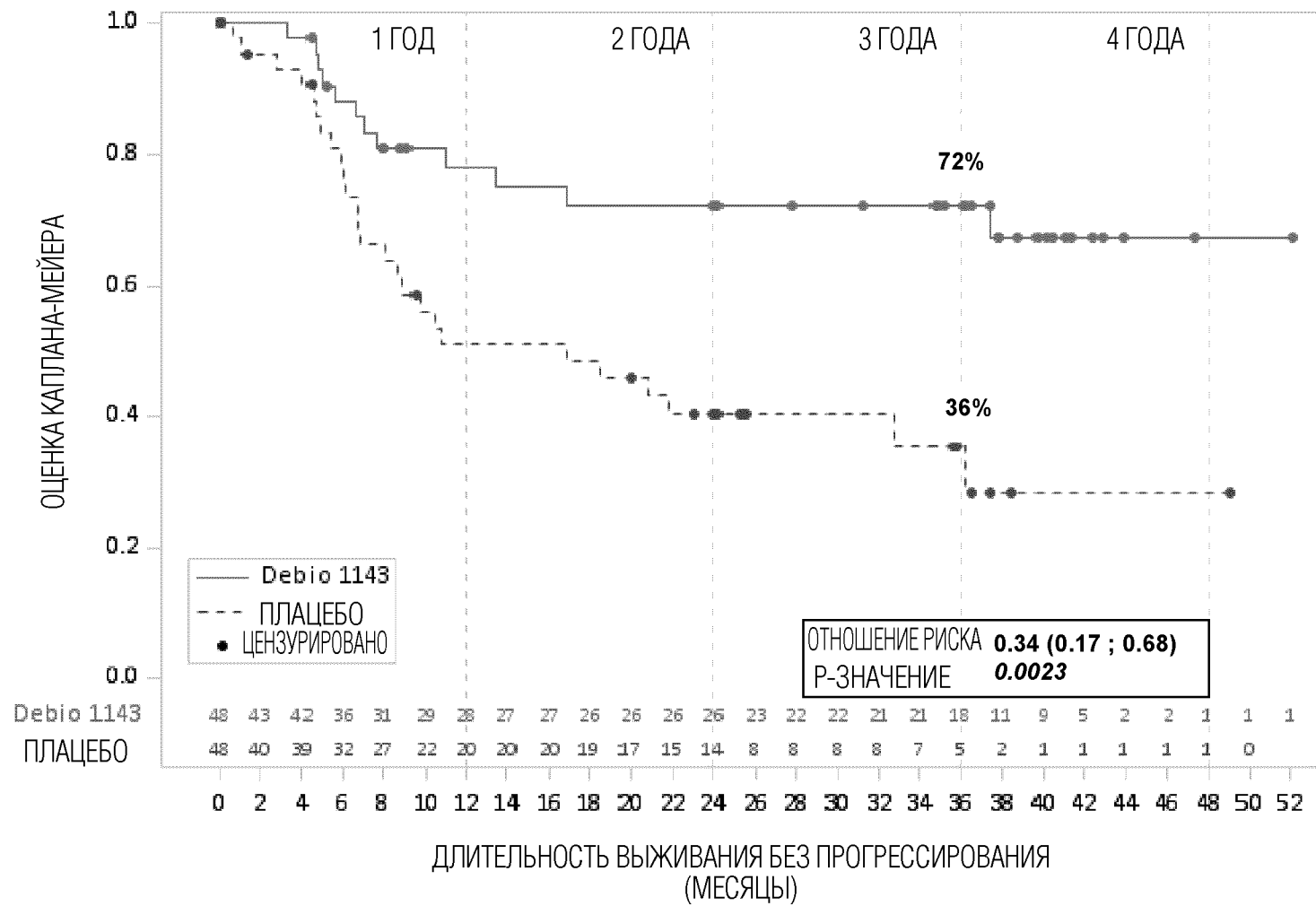
ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ МНОЖИТЕЛЬНЫМ МЕТОДОМ
С КОЛИЧЕСТВОМ СУБЪЕКТОВ, ПОДВЕРЖЕННЫХ РИСКУ



ФИГ. 1А

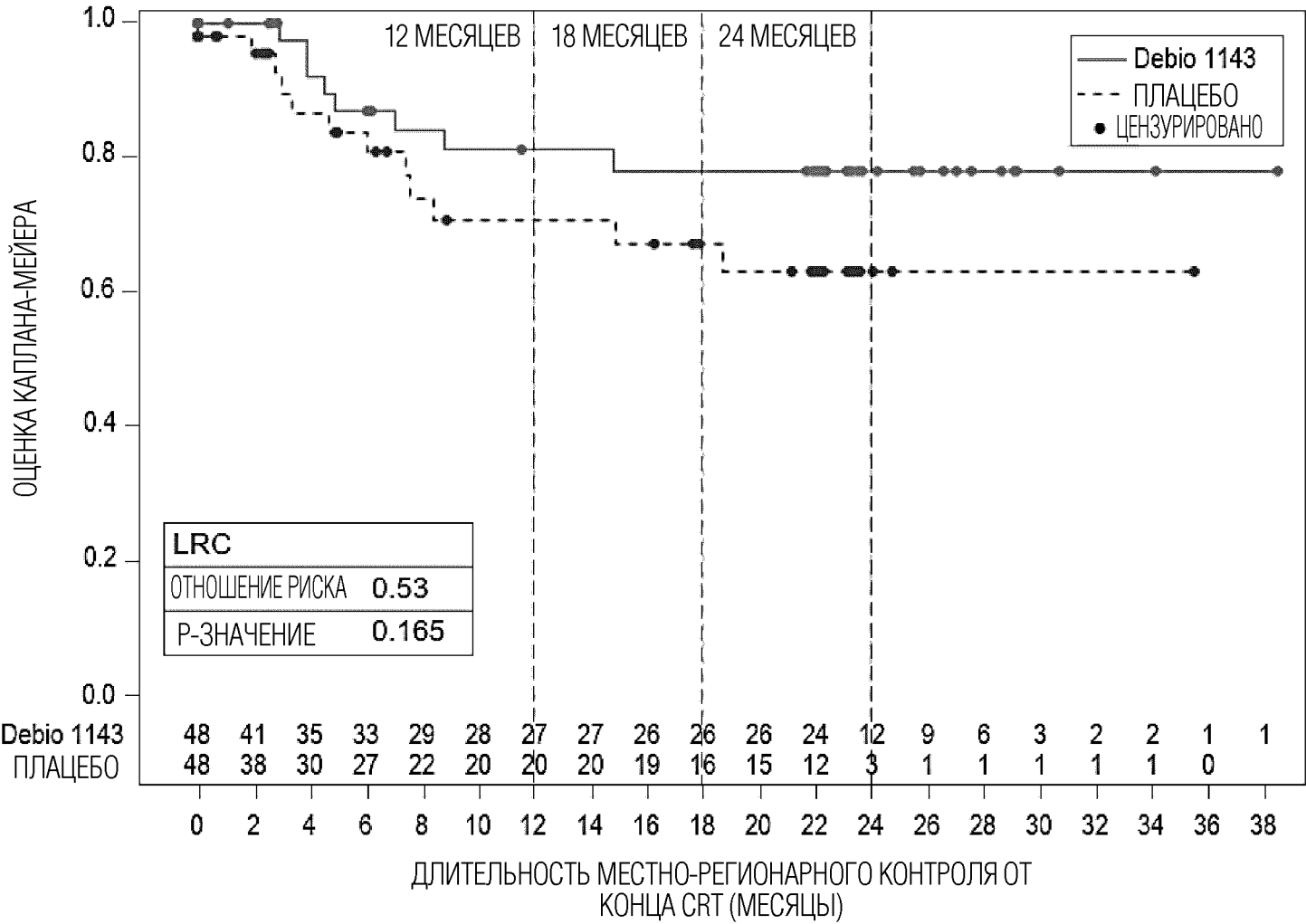


ФИГ. 1В

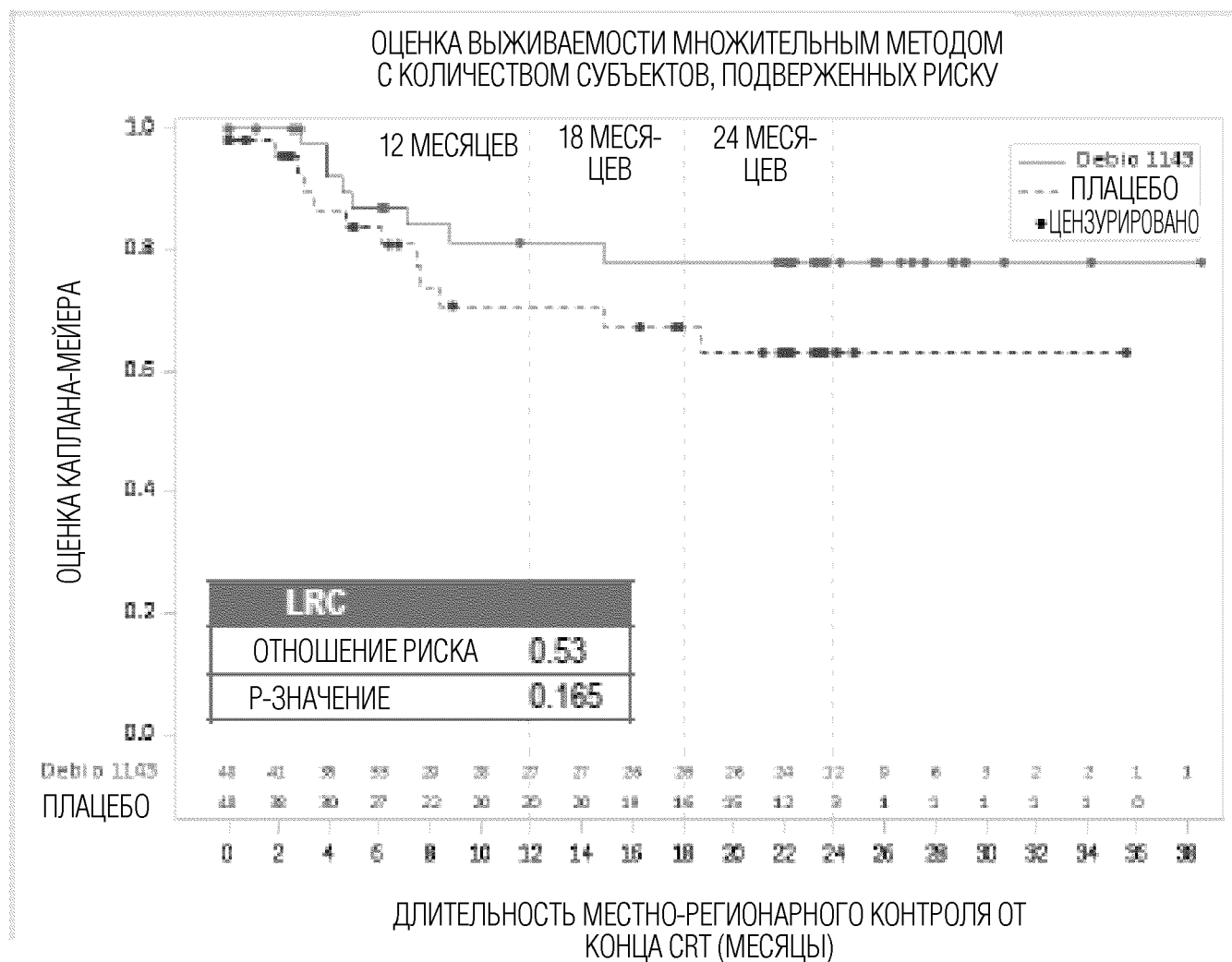


ФИГ. 1С

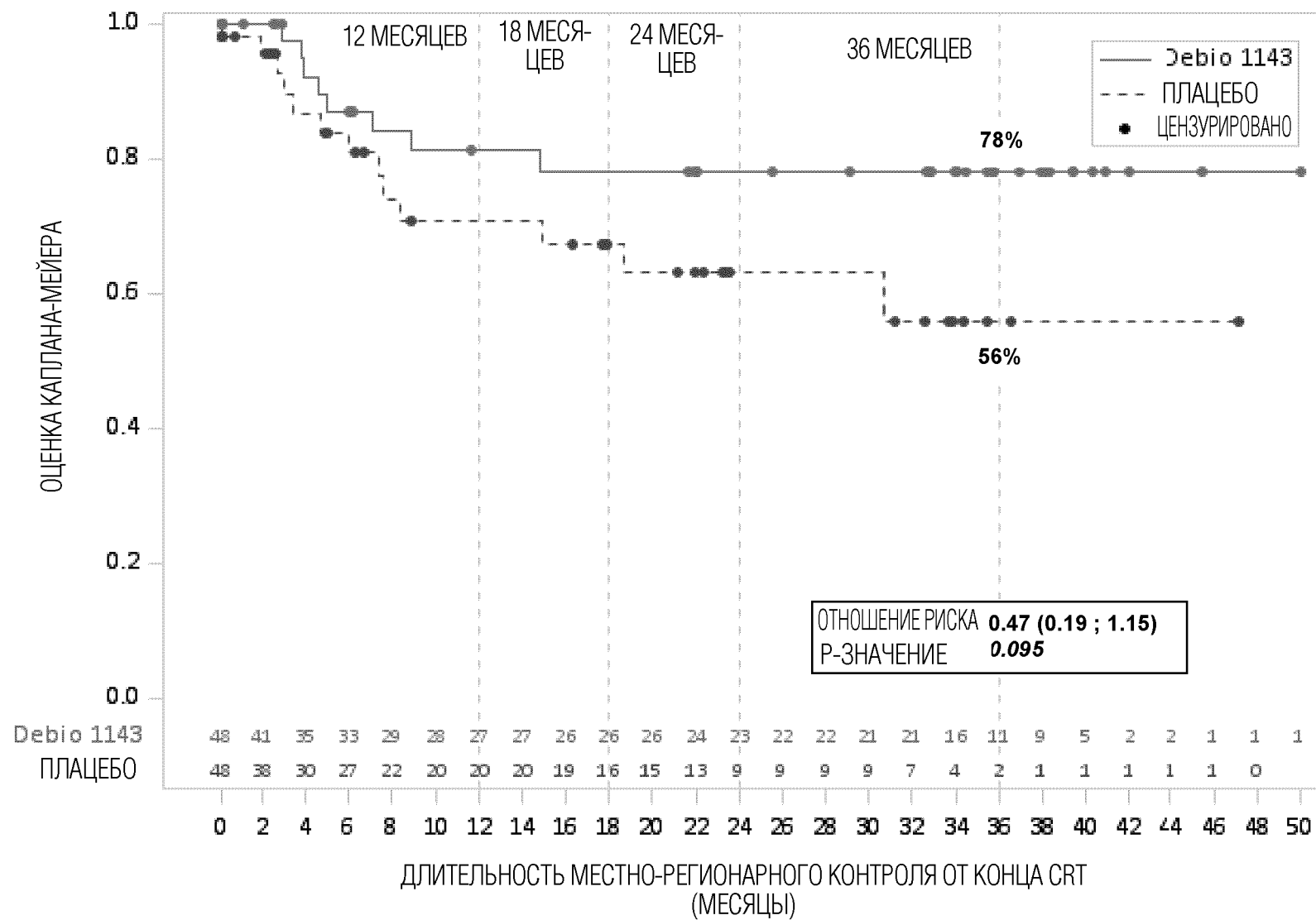
ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ МНОЖИТЕЛЬНЫМ МЕТОДОМ
С КОЛИЧЕСТВОМ СУБЪЕКТОВ, ПОДВЕРЖЕННЫХ РИСКУ



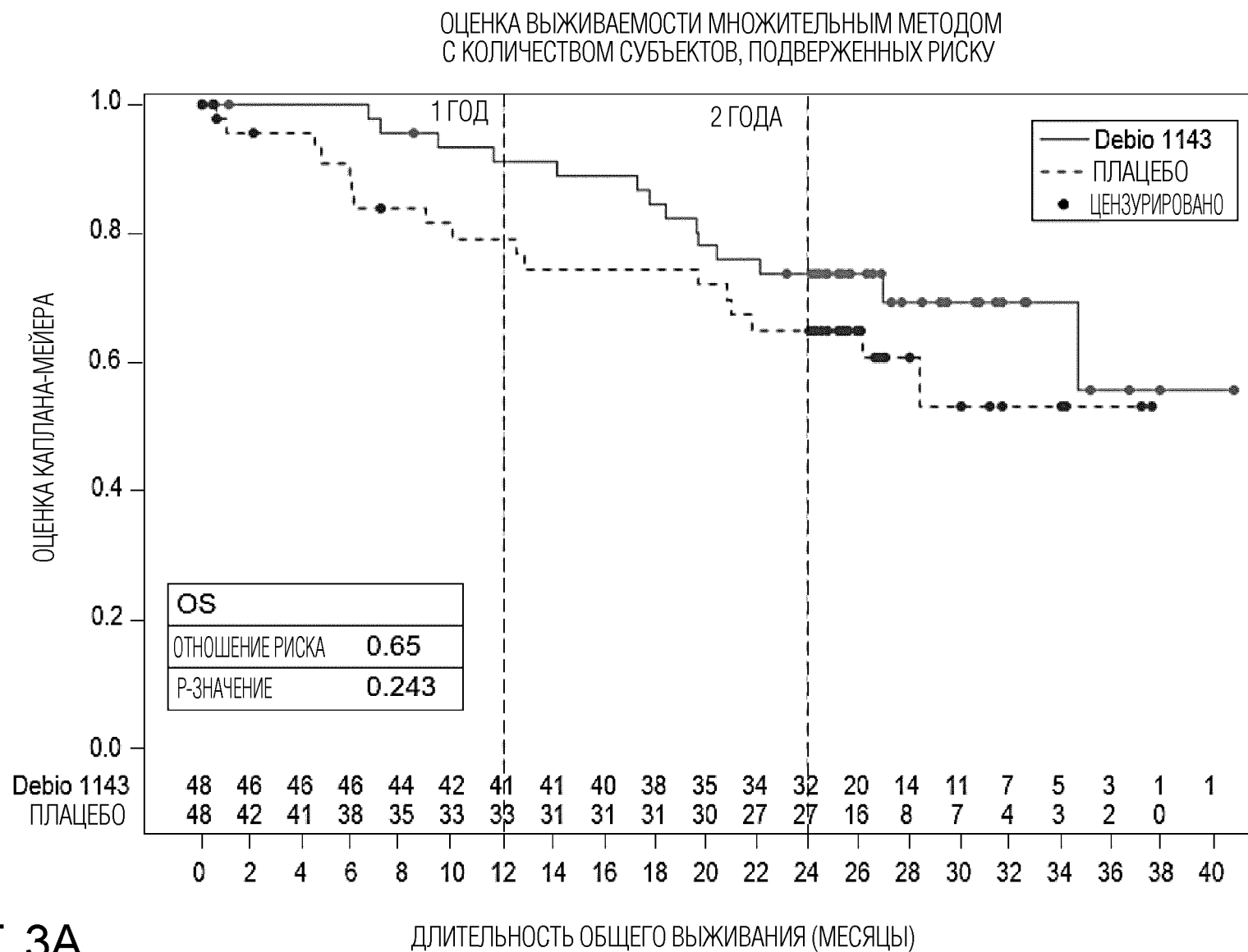
ФИГ. 2А



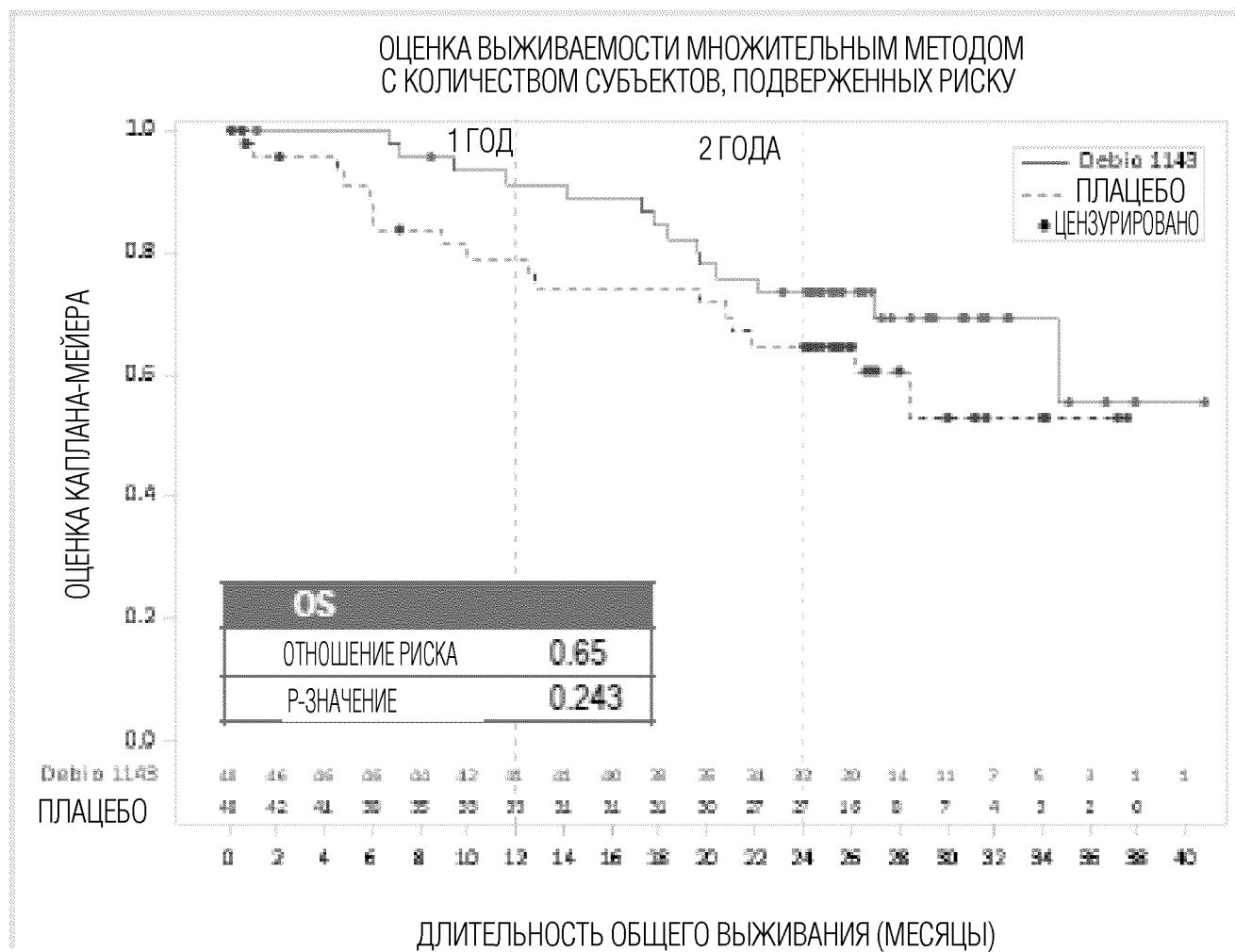
ФИГ. 2В



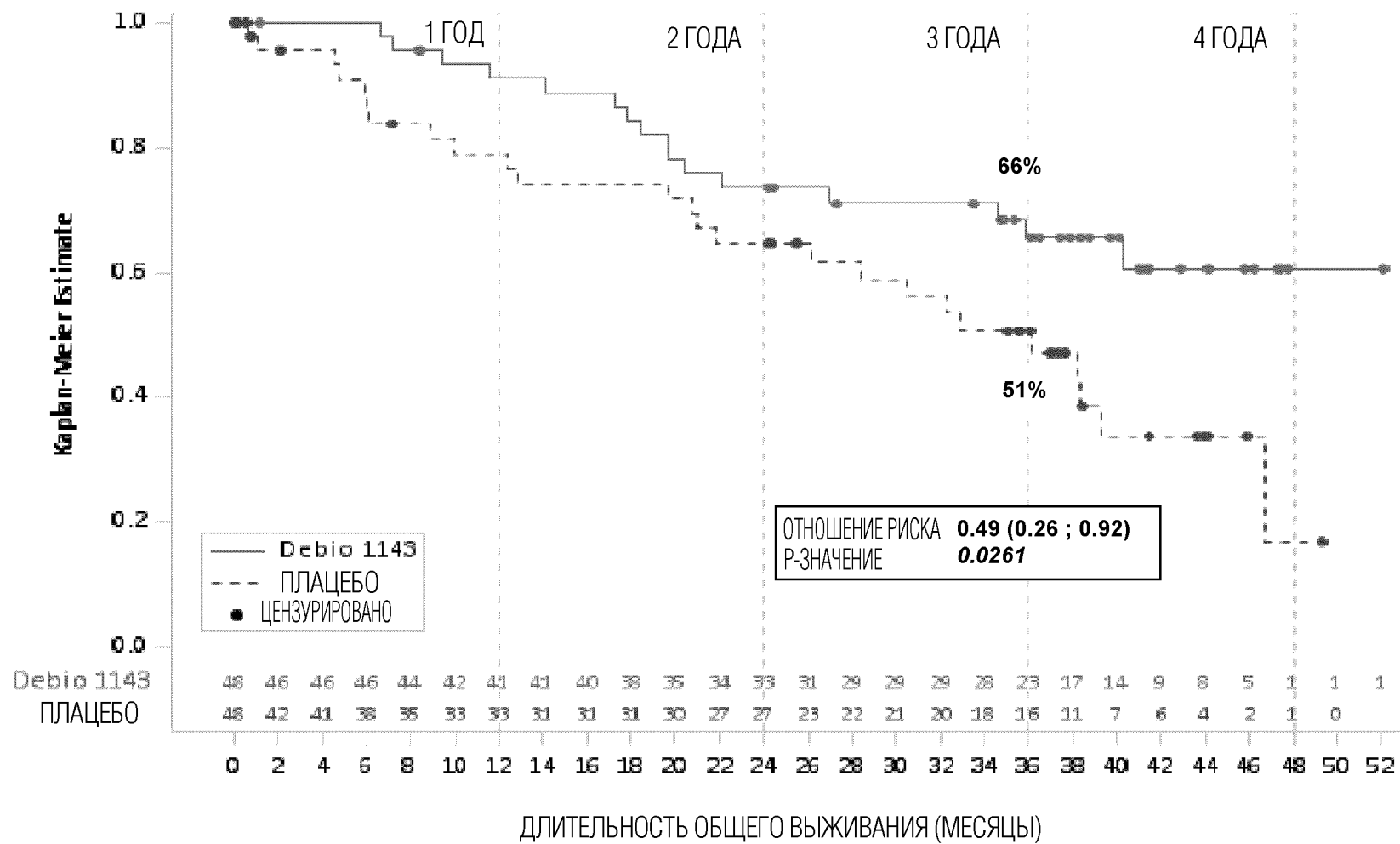
ФИГ. 2С



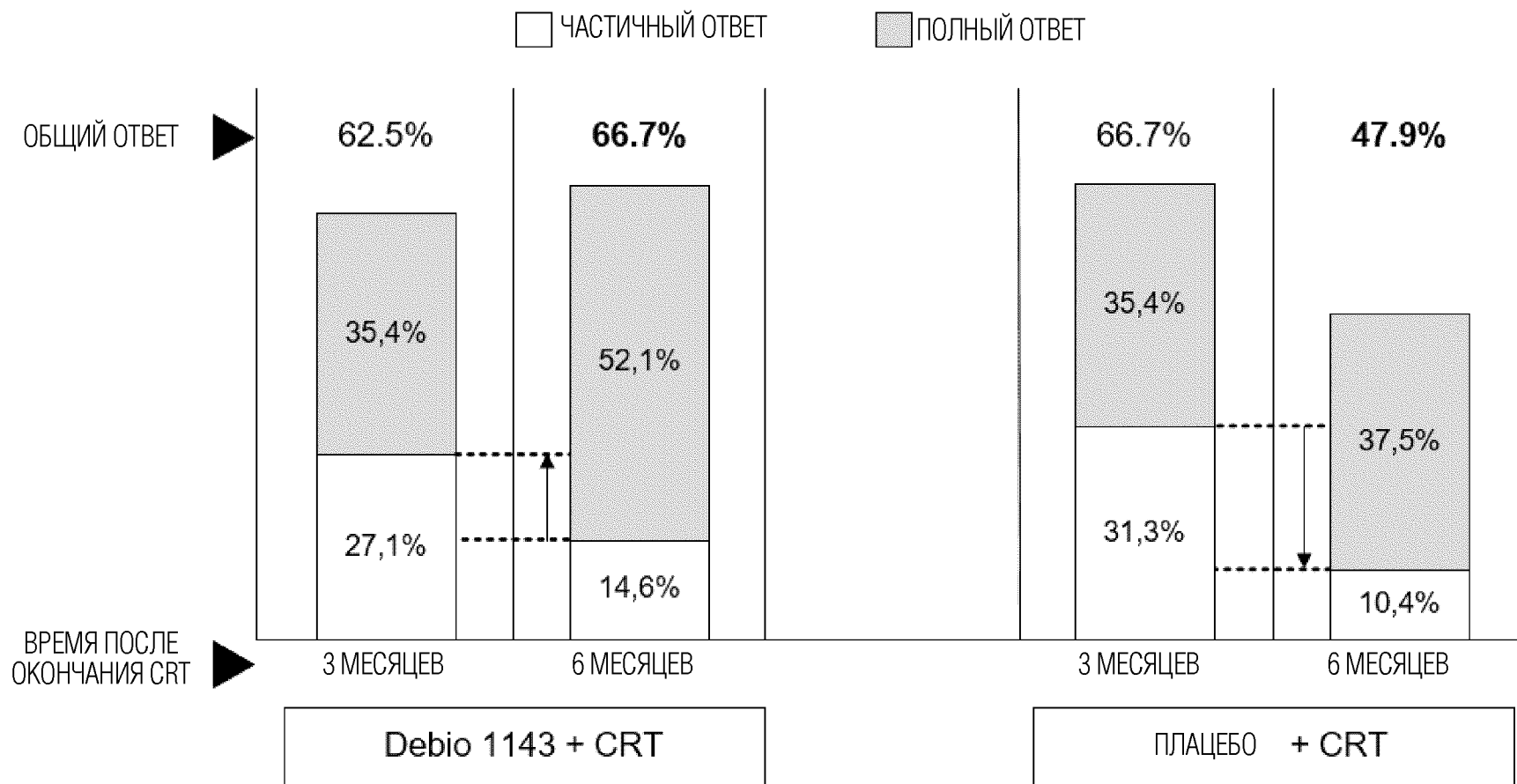
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В

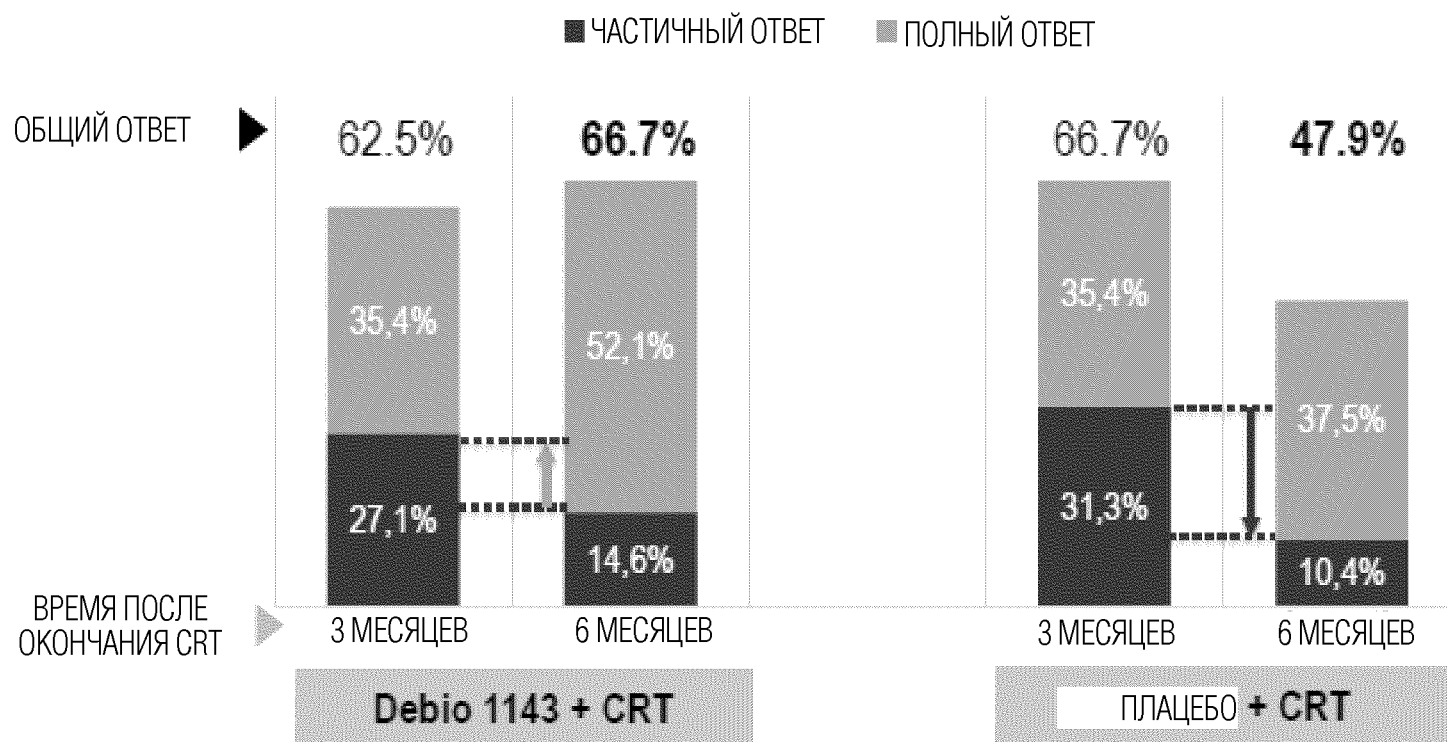


ФИГ. 3С



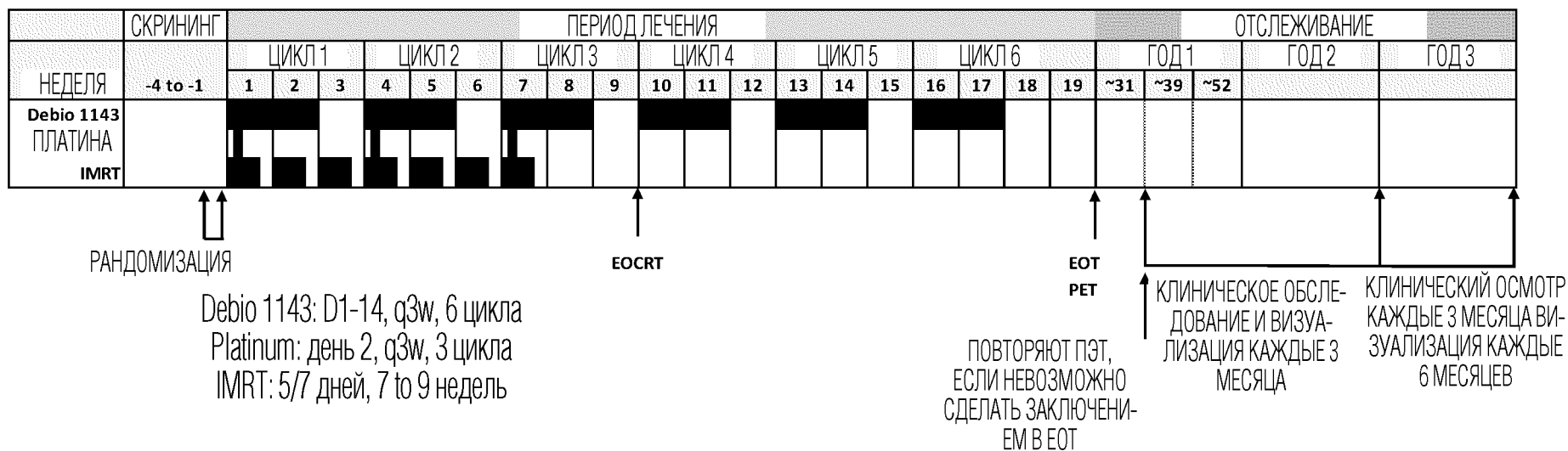
ФИГ. 4А

ФИГ. 4В



ФИГ. 4С

ФИГ. 4D



ФИГ. 5