

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392593 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.24

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.16

(54) СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗ СОТОРАСИБА

(31) 63/162,273; 63/185,054; 63/190,096

(32) 2021.03.17; 2021.05.06; 2021.05.18

(33) US

(86) PCT/US2022/020642

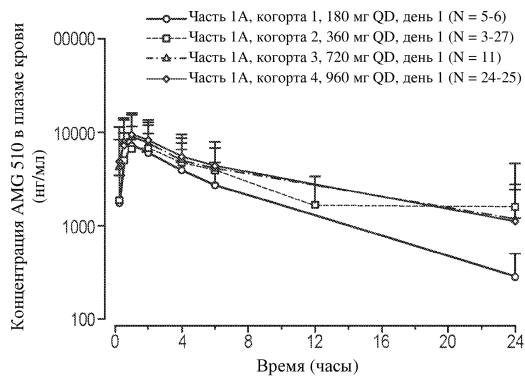
(87) WO 2022/197865 2022.09.22

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Фрайберг Грегори, Хинери Хейби,
Хаук Бретт Э., Мэтер Омар А.,
Нгармчамнанрит Гатари, Дутта
Сандип (US)

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

(57) В данном документе предусмотрены способы введения соторасиба в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, пациенту, страдающему от рака с мутацией KRAS G12C. В данном документе также предусмотрены способы лечения рака с мутацией KRAS G12C у пациента, включающие введение пациенту соторасиба в общей суточной дозе, составляющей 960 мг, и снижение общей суточной дозы соторасиба до 480 мг у пациента, испытывающего нежелательное явление в ответ на соторасиб в дозе, составляющей 960 мг.



A1

202392593

202392593

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579103EA/042

СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗ СОТОРАСИБА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает преимущество на основании предварительной заявки на патент США № 63/162273, поданной 17 марта 2021 года, предварительной заявки на патент США № 63/185054, поданной 6 мая 2021 года, и предварительной заявки на патент США № 63/190096, поданной 18 мая 2021 года, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предпосылки изобретения

[2] Протоонкоген саркомы крыс (RAS) был идентифицирован как онкогенный фактор опухолеобразования при видах рака, таких как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и колоректальный рак (CRC). Семейство RAS состоит из 3 близкородственных генов, которые экспрессируют гуанозинтрифосфат(ГТФ)-азы, ответственные за регуляцию клеточной пролиферации и выживания. Белки RAS, гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (KRAS), гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви (HRAS) и гомолог вирусного онкогена RAS нейробластомы (NRAS), могут быть мутационно активированы в кодонах 12, 13 или 61, что приводит к возникновению видов рака у человека. Разные типы опухолей ассоциированы с мутациями в определенных изоформах RAS, при этом KRAS является наиболее часто мутированной изоформой при большинстве видов рака. Хотя роль мутаций KRAS в видах рака у человека была известна на протяжении десятилетий, до недавнего времени не было успешно разработано противораковых средств терапии, специфически целенаправленно воздействующих на мутации KRAS, главным образом потому, что белок считался не поддающимся ингибированию малыми молекулами.

Сущность изобретения

[3] В данном документе предусмотрены способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту соторасиба в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS G12C.

[4] В данном документе также предусмотрены способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту соторасиба в начальной общей суточной дозе, составляющей 960 мг, и введение соторасиба в сниженной общей суточной дозе, составляющей до 480 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на начальную общую суточную дозу, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение соторасиба во второй сниженной общей суточной дозе, составляющей 240 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на сниженную общую суточную дозу.

[5] В различных вариантах осуществления соторасиб вводится один раз в сутки. В различных вариантах осуществления соторасиб вводится перорально. В различных вариантах осуществления пациенту вводится соторасиб в течение по меньшей мере

одного месяца. В различных вариантах осуществления пациенту вводится соторасиб в течение по меньшей мере трех месяцев. В различных вариантах осуществления пациенту вводится соторасиб в течение по меньшей мере шести месяцев.

[6] В различных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, и в некоторых случаях является метастатическим или местнораспространенным и неоперабельным. В различных вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

[7] В различных вариантах осуществления пациент до начала терапии на основе соторасиба подвергался лечению по меньшей мере одним другим средством системной терапии рака. В различных вариантах осуществления пациент подвергался лечению по меньшей мере двумя другими средствами системной терапии рака. В различных вариантах осуществления по меньшей мере одно средство системной терапии рака выбрано из средства иммунотерапии на основе антитела к PD1, средства иммунотерапии на основе антитела к PDL1 и средства химиотерапии на основе платины. В различных вариантах осуществления пациент ранее подвергался лечению (i) средством терапии на основе антитела к PD1 или средством терапии на основе антитела к PDL1, если нет противопоказаний, или (ii) средством химиотерапии на основе платины и (iii) средством таргетной терапии против EGFR, ALK или ROS1, если рак также характеризовался мутацией в EGFR, ALK или ROS1. В различных вариантах осуществления пациент ранее подвергался лечению (i) средством терапии на основе антитела к PD1 или средством терапии на основе антитела к PDL1, если нет противопоказаний, и (ii) средством химиотерапии на основе платины и (iii) средством таргетной терапии против EGFR, ALK или ROS1, если рак также характеризовался мутацией в EGFR, ALK или ROS1.

[8] В различных вариантах осуществления у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге в пределах четырех недель после начала терапии на основе соторасиба. В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий 0, 1 или 2.

[9] В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) через 1, 3 или 6 месяцев терапии на основе соторасиба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1. В различных вариантах осуществления стабильное заболевание не характеризуется ни достаточным уменьшением размера для

того, чтобы отнести к частичному ответу (PR), ни достаточным увеличением, чтобы отнести к прогрессирующему заболеванию (PD).

[10] В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) через 1, 3 или 6 месяцев терапии на основе соторасиба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1. В различных вариантах осуществления частичный ответ представляет собой уменьшение на по меньшей мере 30% суммы диаметров очагов-мишеней.

[11] В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) в течение по меньшей мере 3 месяцев. В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[12] В различных вариантах осуществления рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим 1-49%. В различных вариантах осуществления рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим меньше 1%. В различных вариантах осуществления рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим 50-100%. В различных вариантах осуществления рак дополнительно предусматривает мутацию STK11. В различных вариантах осуществления рак дополнительно предусматривает мутацию KEAP1. В различных вариантах осуществления рак дополнительно предусматривает STK11 дикого типа. В различных вариантах осуществления рак дополнительно предусматривает KEAP1 дикого типа.

Краткое описание графических материалов

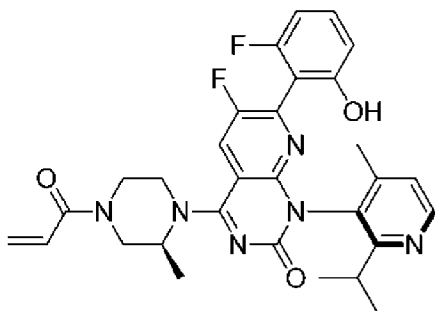
[13] На фигуре 1 показан временной профиль средней концентрации в плазме крови после перорального введения 180, 360, 720 или 960 мг соторасиба один раз в сутки в сутки 1, где N указывает число наблюдений в разных точках данных.

[14] На фигуре 2 показан временной профиль средней концентрации в плазме крови после перорального введения 180, 360, 720 или 960 мг соторасиба один раз в сутки в сутки 8, где N указывает число наблюдений в разных точках данных.

[15] На фигуре 3 показана диаграмма размаха наилучшего уменьшения размера опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших соторасиб в дозе 180 мг QD, 360 мг QD, 720 мг QD или 960 мг QD, где n представляет собой число пациентов и процентное изменение по сравнению с исходным уровнем в сумме диаметров учитывает только оценки опухоли до и включая первую оценку, когда ответом в момент времени является прогрессирующее заболевание.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[16] В данном документе предусмотрены способы введения доз соторасиба пациенту, имеющему рак с мутацией KRAS G12C. Соторасиб представляет собой малую молекулу, которая необратимо ингибирует мутантный белок KRAS^{G12C}. Соторасиб также называется AMG 510 или 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1M)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-оном и характеризуется следующей структурой:



[17] Соторасиб связывается с карманом P2 KRAS, прилегающим к мутантному цистеину в положении 12, и с карманом, связывающим нуклеотид. Ингибитор содержит реакционноспособную в отношении тиола часть, которая ковалентно модифицирует остаток цистеина и фиксирует KRAS^{G12C} в неактивной конформации, связанной с гуанозиндифосфатом (GDP). Это блокирует взаимодействие KRAS с эффекторами, такими как быстро распространяющаяся фибросаркома (RAF), тем самым предотвращая дальнейшую передачу сигналов, включая фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK) (Cully and Downward, 2008; Ostrem et al., 2013; Simanshu et al., 2017). Инактивация KRAS с помощью РНК-интерференции (RNAi) или ингибирования малыми молекулами ранее продемонстрировала подавление клеточного роста и индукцию апоптоза в линиях опухолевых клеток и ксенотрансплантатах, несущих мутации KRAS (включая мутацию KRAS G12C) (Janes et al., 2018; McDonald et al., 2017; Xie et al., 2017; Ostrem and Shokat, 2016; Patricelli et al., 2016). Исследования с соторасибом подтвердили эти результаты *in vitro*, а также продемонстрировали подавление роста и регрессию клеток и опухолей, несущих мутации KRAS G12C (Canon et al., 2019).

[18] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту вводится общая суточная доза соторасиба, составляющая 240 мг. В некоторых вариантах осуществления соторасиб вводится один раз в сутки. В различных вариантах осуществления соторасиб вводится перорально. В различных вариантах осуществления соторасиб вводится во время приема пищи. В различных вариантах осуществления соторасиб вводится не во время приема пищи.

[19] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении средством, снижающим кислотность. Средства, снижающие кислотность, включают без ограничения ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) и антацид местного действия. В одном варианте осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью PPI или H₂RA. Иллюстративные PPI включают без ограничения эзомепразол, лансопразол, рабепразол и декслансопразол. Иллюстративные PPI включают без ограничения омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол или декслансопразол. Иллюстративные H₂RA включают без ограничения фамотидин, ранитидин, циметидин, низатидин, роксатидин и лафутидин. Иллюстративные антациды местного действия включают без ограничения бикарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид алюминия и гидроксид магния. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводятся ингибитор протонной помпы или

антагонист H₂-рецепторов в комбинации с соторасибом. В некоторых вариантах осуществления, при условии, что пациент дополнительно нуждается в лечении средством, снижающим кислотность, соторасиб вводится за приблизительно 4 часа до антацида местного действия или через приблизительно 10 часов после него.

[20] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью индуктора CYP3A4. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводится индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом. Иллюстративные индукторы CYP3A4 включают без ограничения барбитураты, бригаиниб, карбамазепин, клобазам, дабрафениб, эфавиренц, элаголикс, энзалутамид, эсикарбазепин, глюкокортикоиды, летермовир, лорлатиниб, модафинил, невирапин, оритаванцин, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, пиоглитазон, рифабутин, рифампицин, телотристат и троглитазон. См., например, Flockhart DA, Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007), www.drug-interactions.medicine.iu.edu, по состоянию на май 2021 года. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводится сильный индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом. Иллюстративные сильные индукторы CYP3A4 включают без ограничения фенитоин и рифампицин. См., например, www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers, по состоянию на май 2021 года.

[21] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата CYP3A4. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводится субстрат CYP3A4 в комбинации с соторасибом. Иллюстративные субстраты CYP3A4 включают без ограничения абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, алектиниб, альфентанил, алпразолам, амитриптилин, амлодипин, апиксабан, апрепитант, арипипразол, астемизол, аторвастатин, аванафил, акситиниб, боцепревир, бозутиниб, брекспипразол, бригаиниб, буспирон, Cafegot, кофеин, карбамазепин, карипразин, церитиниб, церивастатин, хлорфенирамин, цилостазол, цизаприд, циталопрам, кларитромицин, клобазам, клопидогрел, кобиметиниб, кокаин, кодеин, колхицин, копанлисиб, кризотиниб, циклоспорин, дабрафениб, даклатасвир, дапсон, дефлазакорт, дексаметазон, декстрометорфан, диазепам, дилтиазем, доцетаксел, долутегравир, домперидон, доксепин, элаголикс, элбасвир/гразопревир, элиглустат, энзалутамид, эплеренон, эритромицин, эсциталопрам, эзомепразол, эстрадиол, фелодипин, фентанил, финастерид, флибансерин, Gleeeves, галоперидол, гидрокортизон, ибрутиниб, иделалисиб, индакатерол, индинавир, иринотекан, изавуконазоний, ивабрадин, ивакафтор, лансопразол, ленватиниб, лерканидипин, лидокаин, линаглиптин, ловастатин, мацитентан, метадон, мидазолам, налдемедин, налоксегол, натеглинид, нелфинавир, нератиниб, нетупитант/палоносетрон, невирапин, нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, олапариб, омепразол, ондансетрон, осимертиниб, оспемифен, палбоциклиб, панобиностат, пантопразол, перампанел, пимавансерин, пимозид, помалидомид, понатиниб, прогестерон, пропранолол, кветиапин, хинидин, хинин, регорафениб, рибоциклиб, рилпивирин,

рисперидон, ритонавир, ривароксабан, рофлумиласт, ролапитант, ромидепсин, руксолитиниб, салметерол, саквинавир, селексипаг, силденафил, симепревир, симвастатин, сиролимус, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, суворексант, такролимус (fk506), тамоксифен, тасимелтеон, таксол, телапревир, телитромицин, терфенадин, тестостерон, тикагрелор, тофацитиниб, толваптан, Torisel, трамадол, тразодон, валбеназин, вандетаниб, велпатасвир, вемурафениб, венетоклакс, венлафаксин, верапамил, вилазодон, винкристин, ворапаксар, вориконазол, залеплон и зипрасидон. См., например, Flockhart DA, Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007), <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>, по состоянию на май 2021 г.

[22] В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводится субстрат CYP3A4 в комбинации с соторасибом, где субстрат CYP3A4 представляет собой субстрат CYP3A4 с узким терапевтическим индексом. Иллюстративные субстраты CYP3A4 с узким терапевтическим индексом включают без ограничения альфентанил, фентанил, циклоспорин, пимозид, дигидроэрготамин, хинидин, эрготамин, сиролимус, эверолимус и такролимус.

[23] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата Р-гликопротеина (Р-gp). В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводят субстрат Р-gp в комбинации с соторасибом. Иллюстративные субстраты Р-gp включают без ограничения дабигатрана этексилат, дигоксин и фексофенадин. См., например, www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers, по состоянию на май 2021 года. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводится субстрат Р-gp в комбинации с соторасибом, где субстрат Р-gp представляет собой субстрат Р-gp с узким терапевтическим индексом. Иллюстративные субстраты Р-gp с узким терапевтическим индексом включают без ограничения дигоксин, эверолимус, циклоспорин, сиролимус, такролимус и винкристин. Субстраты Р-gp с узким терапевтическим индексом представляют собой соединения, минимальные изменения концентрации которых могут привести к серьезным токсическим эффектам.

[24] В различных вариантах осуществления у пациента имеется рак, в котором было установлено наличие одной или нескольких клеток, экспрессирующих мутантный белок KRAS^{G12C}, до введения соторасиба, как описано в данном документе. Определение мутантного белка KRAS^{G12C} можно оценить, как описано в другом месте данного изобретения.

[25] Пациент, которому было введено 240 мг соторасиба в способах, раскрытых в данном документе, мог ранее получать лечение с помощью средства системной терапии рака, например, по меньшей мере одного, такого как одно, или два, или три, другого средства системной терапии рака. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому был введен соторасиб в способах, описанных в данном документе, ранее не получал лечение с помощью средства системной терапии рака. В некоторых вариантах

осуществления пациент ранее получал лечение с помощью одного другого средства системной терапии рака, так что терапия на основе соторасиба является терапией второй линии. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью двух других средств системной терапии рака, так что терапия на основе соторасиба является терапией третьей линии.

[26] В некоторых вариантах осуществления предшествующая системная терапия рака представляет собой терапию с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. В некоторых вариантах осуществления предшествующая системная терапия рака не является терапией с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдается сниженная чувствительность в отношении терапии с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. В некоторых вариантах осуществления пациент устойчив в отношении терапии с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб, адаграсиб, GDC-6036, D-1553, JDQ443, LY3537982, BI1823911, JAB-21822, RMC-6291 или APG-1842. В определенных вариантах осуществления ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб. В определенных вариантах осуществления ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб. В некоторых вариантах осуществления терапия представляет собой монотерапию. В одном варианте осуществления терапия с помощью ингибитора KRAS^{G12C} представляет собой монотерапию соторасибом. В другом варианте осуществления терапия с помощью ингибитора KRAS^{G12C} представляет собой монотерапию адаграсибом.

[27] Применяемый в данном документе термин "чувствительность" относится к тому, каким образом рак реагирует на лекарственное средство, например, соторасиб. В иллюстративных аспектах "чувствительность" означает "восприимчивый к средству лечения" и понятия "чувствительности" и "восприимчивости" ассоциированы положительно в том смысле, что указывается, что рак или опухоль, которые являются восприимчивыми к лечению лекарственным средством, являются чувствительными в отношении этого лекарственного средства. "Чувствительность" в иллюстративных случаях определена в соответствии с Pelikan, Edward, Glossary of Terms and Symbols used in Pharmacology (Pharmacology and Experimental Therapeutics Department Glossary at Boston University School of Medicine) как способность популяции, индивидуума или ткани относительно способности других отвечать качественно нормальным образом на конкретную дозу лекарственного средства. Чем меньшая доза требуется для получения эффекта, тем более чувствительной является отвечающая система. "Чувствительность" может быть измерена или описана количественно в пределах точки пересечения кривой доза-эффект с осью значений абсцисс или параллельной ей прямой; такая точка соответствует дозе, конкретно требуемой для получения данной степени эффекта. Аналогично этому "чувствительность" измеряемой системы определена как самая низкая единица внесения (наименьшая доза), требуемая для получения данной степени конечного результата (эффекта). В иллюстративных аспектах "чувствительность" противоположна "устойчивости", и понятие "устойчивость" отрицательно ассоциировано с

"чувствительностью". Например, рак, который устойчив в отношении лечения лекарственным средством, не является ни чувствительным, ни восприимчивым в отношении этого лекарственного средства или изначально был чувствителен в отношении лекарственного средства и перестает быть чувствительным вследствие приобретения устойчивости; так что лекарственное средство является неэффективным или больше не является эффективным средством лечения для данной опухолевой или раковой клетки.

[28] Предшествующие средства системной терапии рака включают без ограничения средства химиотерапии и иммунотерапии. Определенные предполагаемые предшествующие средства системной терапии рака включают средство терапии на основе антитела к PD1, средство терапии на основе антитела к PDL1, средство химиотерапии на основе соединений платины и средство терапии на основе антитела к EGFR. Некоторые примеры средства терапии на основе антитела к PD1 и средства терапии на основе антитела к PDL1 включают без ограничения пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, тиселизумаб, торипалимаб, аспартализумаб, достарлимаб, ретифанлимаб, симтилимаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления средство терапии на основе антитела к PD1 или средство терапии на основе антитела к PDL1 представляет собой балстилимаб, будигалимаб, кадонилимаб, камрелизумаб, цетрелимаб, цемиплимаб, достарлимаб, эзабенлимаб, финотонлимаб, ниволумаб, пенпулимаб, пембролизумаб, пукотенлимаб, ретифанлимаб, рулонилимаб, сасанлимаб, серплюлимаб, синтилимаб, спартализумаб, теботелимаб, тиселизумаб, торипалимаб, зелувалимаб (AMG 404) и зимберелимаб. В определенных вариантах осуществления средство терапии на основе антитела к PD1 или антитело представляет собой цемиплимаб, достарлимаб, пембролизумаб или ниволумаб. Некоторые примеры средств терапии на основе антитела к PDL1 или антител включают без ограничения адебрелимаб, атезолизумаб, авелумаб, косибелимаб, дурвалумаб, энвафолимаб, эрфонрилимаб, гаривулимаб, лодаполимаб, опуколимаб, сугемалимаб, соказолимаб и тагитанлимаб. В некоторых вариантах осуществления средство терапии на основе антитела к PDL1 или антитело представляют собой атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб. Некоторые примеры средств химиотерапии на основе соединений платины включают без ограничения карбоплатин, оксалиплатин, цисплатин, недаплатин, сатраплатин, лобаплатин, триплатину тетранитрат, пикоплатин, ProLindac™ (AP5346) и ароплатин. Некоторые примеры средств терапии на основе антитела к EGFR включают без ограничения цетуксимаб и панитумумаб.

[29] В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводилось средство системной терапии рака, которое представляет собой средство таргетной терапии, если было обнаружено, что рак имеет практически значимую мутацию онкогенного фактора в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), гене киназы анапластической лимфомы (ALK) и/или протоонкогене ROS 1 (ROS1). Средства таргетной терапии в случае мутаций EGFR включают без ограничения цетуксимаб, панитумумаб, эрлотиниб, gefitinib и афатиниб. Средства таргетной терапии в случае мутаций ALK включают без

ограничения кризотиниб, энтректиниб, лорлатиниб, репотректиниб, бригаиниб, алкотиниб, алектиниб, энсартиниб и церитиниб. Средства таргетной терапии в случае мутаций ROS1 включают без ограничения кризотиниб, энтректиниб, энсартиниб, алкотиниб, бригаиниб, талетректиниб, кабозантиниб, репотректиниб, лорлатиниб и церитиниб.

[30] В различных вариантах осуществления у пациента не наблюдаются активные метастазы в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления у пациента не наблюдаются метастазы в головном мозге в пределах 4 недель после начала терапии на основе соторасиба, как раскрыто в данном документе.

[31] В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий 0, 1 или 2 (см., например, Zubrod et al., 1960). Статус 0 указывает на полную активность и способность выполнять всю деятельность, выполняемую до заболевания, без ограничений. Статус 1 указывает на ограничение физической интенсивной активности, но способность передвигаться и способность выполнять легкую или сидячую работу. Статус 2 указывает на способность передвигаться и способность осуществлять уход за собой, но неспособность осуществлять какие-либо виды трудовой деятельности; на ногах более 50% времени бодрствования. Статус 3 указывает на способность осуществлять только ограниченные действия по уходу за собой, прикованность к постели или креслу более 50% времени бодрствования. Статус 4 указывает на полную инвалидность, неспособность осуществлять какой-либо уход за собой и полную прикованность к постели или креслу. Статус 5 указывает на смерть.

[32] Схема модификации дозы

[33] В данном документе также предусмотрены способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту соторасиба в начальной общей суточной дозе, составляющей 960 мг, и введение соторасиба в сниженной общей суточной дозе, составляющей 480 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на начальную общую суточную дозу, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение соторасиба во второй сниженной общей суточной дозе, составляющей 240 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на сниженную общую суточную дозу.

[34] Применяемый в данном документе термин "нежелательное явление или (AE)" относится к любому неблагоприятному и непреднамеренному признаку (включая аномальные результаты лабораторного исследования), симптому или заболеванию, ассоциированному по времени с применением медицинских лечения или процедуры, которые могут рассматриваться как связанные с медицинскими лечением или процедурой.

[35] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой гепатотоксичность (например, повышение активности печеночных ферментов), диарею и/или тошноту/рвоту. В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой гепатотоксичность (например, повышение активности

печеночных ферментов), интерстициальное заболевание легких/пневмонит, диарею и/или тошноту/рвоту.

[36] *Гепатотоксичность*

[37] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой гепатотоксичность. Применяемый в данном документе термин "гепатотоксичность" относится к пациенту, имеющему аномальные лабораторные значения печеночных биомаркеров (например, щелочной фосфатазы (ALP), аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT) и/или общего билирубина (TBL)), если исходные уровни печеночного (печеночных) биомаркера (биомаркеров) у пациента до введения соторасиба не являлись аномальными лабораторными значениями или были ниже, чем те, которые были измерены после введения соторасиба.

[38] Аланинтрансаминаза (ALT), также называемая сывороточной глутаматной пируватной трансаминазой (SGPT) или аланинаминотрансферазой (ALAT), катализирует перенос аминогруппы от аланина к α -кетоглутарату с образованием пирувата и глутамата. При повреждении печени уровень ALT в крови может повышаться вследствие попадания ALT в кровь из поврежденных или некротизированных гепатоцитов.

[39] Аспартаттрансаминаза (AST), также называемая сывороточной глутаминовой оксалоацетиновой трансаминазой (SGOT или GOT) или аспартатаминотрансферазой (ASAT), катализирует перенос аминогруппы от аспартата к α -кетоглутарату с образованием оксалоацетата и глутамата. Уровень AST может увеличиваться в ответ на повреждение печени. Повышенный уровень AST также может быть результатом повреждения других источников, включая эритроциты, сердечную мышцу, скелетные мышцы, ткань почек и ткань головного мозга. Соотношение уровней AST и ALT можно применять в качестве биомаркера повреждения печени.

[40] Билирубин представляет собой катаболит гема, который выводится из организма печенью. Конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой гепатоцитами приводит к образованию прямого билирубина, водорастворимого продукта, который легко выводится из организма. Непрямой билирубин является неконъюгированным, и сумма прямого и непрямого билирубина составляет общий билирубин. Повышенный уровень общего билирубина может указывать на нарушение функции печени.

[41] Щелочная фосфатаза (ALP) гидролизует фосфатные группы различных молекул и присутствует в клетках, выстилающих желчные протоки печени. Уровни ALP в плазме крови могут повышаться в ответ на повреждение печени и являются более высокими у растущих детей и пожилых пациентов с болезнью Педжета. Однако повышенные уровни ALP обычно отражают заболевание желчевыводящих путей.

[42] В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает от нарушения, которое приводит к повышению уровней печеночных биомаркеров. Нарушения, ассоциированные с повышенными уровнями печеночных биомаркеров (такими как показатели AST/ALT и/или TBL), включают без ограничения заболевания гепатобилиарного тракта; вирусный гепатит (например, гепатит A/B/C/D/E, вирус

Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ветряную оспу, токсоплазмоз и парвовирус); правостороннюю сердечную недостаточность, гипотонию или любую причину гипоксии печени, вызывающую ишемию; воздействие гепатотоксичных средств/лекарственных средств или гепатотоксинов, включая растительные и пищевые добавки, растения и грибы; наследственные нарушения, вызывающие нарушение глюкуронидации (например, синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра), и лекарственные средства, которые ингибируют глюкуронидацию билирубина (например, индинавир, атазанавир); дефицит альфа-1-антитрипсина; алкогольный гепатит; аутоиммунный гепатит; болезнь Вильсона и гемохроматоз; неалкогольную жировую болезнь печени, включая стеатогепатит, и/или причины, не связанные с печенью (например, рабдомиолиз, гемолиз).

[43] До приема соторасиба исходную функцию печени пациента можно оценить различными способами, известными из уровня техники, такими как биохимические анализы крови, измеряющие биомаркеры функции печени. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают проведение мониторинга печеночных биомаркеров у пациента и приостановку введения соторасиба пациентам с нарушением функции печени более 2 степени, оцениваемым по уровням AST и/или ALT. В таких вариантах осуществления введение соторасиба приостанавливают до тех пор, пока уровни AST и/или ALT у пациента не улучшатся до степени 1 или выше (исходный уровень).

[44] Степень нежелательного эффекта в отношении аномальной функции печени определяется в данном документе согласно модифицированным общим критериям токсичности (СТС), представленным в таблице 1. См. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCv5.0), опубликованные 27 ноября 2017 года Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[45] Таблица 1.

Общие критерии токсичности					
СТЕПЕНИ ТОКСИЧНОСТИ					
ТОКСИЧНОСТЬ	0	1	2	3	4
ALT	WNL	> ULN - 3,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным; 1,5-3,0 x исходный уровень, если	> 3-5 x ULN, если исходный уровень был нормальным, > 3,0-5,0 x исходный уровень, если	> 5-20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 5,0-20,0 x исходный уровень, если	> 20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 20 x исходный уровень, если

		исходный уровень был аномальным	исходный уровень был аномальным	исходный уровень был аномальным	исходный уровень был аномальным
AST	WNL	> ULN - 3,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным; 1,5-3,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 3-5 x ULN, если исходный уровень был нормальным, > 3,0-5,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 5-20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 5,0-20,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 20 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным
Билирубин	WNL	> ULN - 1,5 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 1,0-1,5 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 1,5-3 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 1,5-3,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 3-10 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 3,0-10 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	>10 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 10,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным
ALP	WNL	> ULN - 2,5 x ULN, если исходный уровень был нормальным; 2,0-2,5 x исходный уровень, если исходный уровень был	> 2,5-5,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным, > 2,5-5,0 x исходный уровень, если исходный уровень был	> 5-20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 5,0-20,0 x исходный уровень, если исходный уровень был	> 20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 20 x исходный уровень, если исходный уровень был

		аномальным	аномальным	аномальным	аномальным
--	--	------------	------------	------------	------------

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; ULN=верхняя граница нормы; WNL= в пределах нормы

[46] Уровни степени 0 характеризуются уровнями биомаркеров в пределах нормы (WNL). Применяемый в данном документе термин "нормальная" функция печени относится к нежелательным эффектам степени 0. Применяемый в данном документе термин "аномальная" функция печени относится к нежелательным эффектам степени 1 и выше.

[47] "Нарушения функции печени степени 1" включают повышения уровня ALT или AST, превышающие ULN и меньшие или равные 3-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; 1,5-3,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 1 также включают повышения уровней билирубина, превышающие ULN и меньшие или равные 1,5-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 1,0-1,5 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 1 также включают повышения уровня ALP, превышающие ULN и меньшие или равные 2,5-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 2,0-2,5 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[48] "Нарушения функции печени степени 2" включают повышения уровня ALT или AST, превышающие 3-кратную и меньшие или равные 5-кратной верхней границе нормы (ULN), если исходный уровень был нормальным; более 3,0-5,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 2 также включают повышения уровней билирубина, превышающие 1,5-кратную и меньшие или равные 3-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 1,5-3,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 2 также включают повышения уровня ALP, превышающие 2,5-кратную и меньшие или равные 5-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 2,5-5,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[49] "Нарушения функции печени степени 3" включают повышения уровня ALT, AST или ALP, превышающие 5-кратную и меньшие или равные 20-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 5,0-20,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 3 также включают повышения уровней билирубина, превышающие 3-кратную и меньшие или равные 10-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 3,0-10 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[50] "Нарушения функции печени степени 4" включают повышения уровней ALT, AST или ALP, превышающие 20-кратную ULN, если исходный уровень был нормальным; более 20 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 4 также включают повышения уровней билирубина, превышающие в 10 раз ULN, если исходный уровень был нормальным; более 10,0

умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[51] ULN для различных показателей функции печени зависит от применяемого анализа, популяции пациентов и нормального диапазона значений указанного биомаркера в каждой лаборатории, но может быть легко определен квалифицированным практикующим специалистом. Иллюстративные значения нормальных диапазонов для здоровой взрослой популяции представлены в таблице 2 ниже. См. Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985).

[52] Таблица 2. - Значения верхней границы нормы (ULN)

ALT	8-20 Ед/л
AST	8-20 Ед/л
Билирубин	0,2-1 мг/дл 3,4-17,1 мкмоль/л
ALP	20-70 Ед/л

[53] В любом из способов, описанных в данном документе, общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень (уровни) AST и/или ALT у пациента повышается (повышаются), например, до уровня степени 2 или 3, когда исходные уровни AST и/или ALT у пациента были ниже уровней степени 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень (уровни) AST и/или ALT у пациента повышается (повышаются) до уровня степени 1, где исходные уровни AST и/или ALT у пациента были ниже уровней степени 1.

[54] В качестве альтернативы в любом из способов, раскрытых в данном документе, общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если (1) уровни AST и билирубина у пациента повышаются, или (2) если уровни AST или ALP у пациента повышаются, или (3) если уровни ALT и билирубина у пациента повышаются, или (4) если уровни ALT и ALP у пациента повышаются, или (5) если уровни билирубина и ALP у пациента повышаются, например, до уровня степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4, где исходные уровни AST, билирубина, ALP и/или ALT у пациента были ниже уровней степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4 соответственно. В качестве альтернативы в любом из способов, раскрытых в данном документе, у пациента могут быть повышены три биомаркера функции печени, например, уровни ALT и AST и билирубина или ALT, и AST, и ALP, до уровня степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4, где исходные уровни биомаркеров пациента были ниже уровней степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4 соответственно.

[55] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень ALT и/или AST является в приблизительно 3 раза более высоким относительно верхней границы нормы (ULN). В родственном варианте осуществления аномальный уровень ALT и/или

AST является более высоким, чем от приблизительно 3-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 2". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 2 представляет собой аномальный уровень ALT и/или AST, превышающий от приблизительно 3-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень ALP является более высоким, чем от приблизительно 2,5-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 2". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 2 представляет собой аномальный уровень ALP, превышающий от приблизительно 2,5-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень билирубина является более высоким, чем от приблизительно 1,5-кратное до приблизительно 3-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 2". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 2 представляет собой аномальный уровень билирубина, превышающий от приблизительно 1,5-кратное до приблизительно 3-кратное увеличение относительно исходного уровня.

[56] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень ALT и/или AST является в приблизительно 5 раз более высоким относительно верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу снижают, если уровень ALT, AST или ALP является более высоким, чем от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 3". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 3 представляет собой аномальный уровень ALT и/или AST, превышающий от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень ALP является более высоким, чем от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 3". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 3 представляет собой аномальный уровень ALP, превышающий от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу снижают, если уровень билирубина является более высоким, чем от приблизительно 3-кратное до приблизительно 10-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 3". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется

аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 3 представляет собой аномальный уровень билирубина, превышающий от приблизительно 3-кратное до приблизительно 10-кратное увеличение относительно исходного уровня.

[57] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень ALT и/или AST превышает верхнюю границу нормы (ULN) в приблизительно 20 раз (т. е. "отклонение от нормы степени 4"). В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 4 представляет собой аномальный уровень ALT и/или AST, превышающий приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень ALP является более высоким, чем приблизительно 20-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 4". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 4 представляет собой аномальный уровень ALP, превышающий приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу снижают, если уровень билирубина является более высоким, чем приблизительно 10-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 4". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 4 представляет собой аномальный уровень билирубина, превышающий приблизительно 10-кратное увеличение относительно исходного уровня.

[58] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают увеличение общей дозы соторасиба (например, с 240 мг до 480 мг или с 480 мг до 960 мг), когда печеночный (печеночные) биомаркер (биомаркеры) у пациента улучшился (улучшились) до степени 1 или выше (например, до исходного уровня).

[59] *Тошнота/рвота*

[60] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой тошноту или рвоту. В некоторых вариантах осуществления тошнота/рвота присутствует, несмотря на соответствующую симптоматическую терапию (например, противорвотную терапию). Применяемый в данном документе термин "тошнота" относится к нарушению, характеризующемуся ощущением тошноты и/или позывом к рвоте.

[61] Степени нежелательного эффекта в отношении тошноты и рвоты определяются в данном документе согласно модифицированным общим критериям токсичности (СТС), представленным в таблице 3. См. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI СТCAE), опубликованные 27 ноября 2017 года Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[62] Таблица 3.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Тошнота	Потеря аппетита без изменения привычек питания	Пероральное потребление уменьшилось без значительной потери веса, обезвоживания или недоедания	Недостаточное пероральное потребление калорий или жидкости; показано кормление через зонд, TPN или госпитализация.	--
Рвота	Вмешательство не показано	Амбулаторная внутривенная гидратация; показано медицинское вмешательство	Показано кормление через зонд, TPN или госпитализация	Опасные для жизни последствия

[63] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают приостановку введения соторасиба пациенту, характеризующемуся тошнотой выше степени 3 до тех пор, пока состояние пациента не улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, как только состояние пациента улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня, способы включают введение пациенту сниженной общей суточной дозы соторасиба (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг).

[64] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают приостановку введения соторасиба пациенту с рвотой выше степени 3 до тех пор, пока рвота не улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, как только состояние пациента улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня, способы включают введение пациенту сниженной общей суточной дозы соторасиба (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг).

[65] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают увеличение общей дозы соторасиба (например, с 240 мг до 480 мг или с 480 мг до 960 мг), когда тошнота или рвота у пациента улучшилась до степени 1 или выше (например, до исходного уровня).

[66] *Диарея*

[67] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет

собой диарею. В некоторых вариантах осуществления диарея присутствует, несмотря на соответствующую симптоматическую терапию (например, противодиарейную терапию).

[68] Степени нежелательного эффекта в отношении диареи определяются в данном документе согласно модифицированным общим критериям токсичности (СТС), представленным в таблице 4. См. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 года Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[69] Таблица 4.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Диарея	Увеличение < 4 дефекаций в сутки по сравнению с исходным уровнем; слабое увеличение объема кала относительно исходного уровня	Увеличение на 4-6 дефекаций в сутки по сравнению с исходным уровнем; умеренное увеличение объема кала относительно исходного уровня; ограничение инструментальной активности в повседневной жизни (ADL)	Увеличение на ≥ 7 дефекаций в сутки по сравнению с исходным уровнем; показана госпитализация; значительное увеличение объема кала относительно исходного уровня; ограничение ADL по уходу за собой	Опасные для жизни последствия; показано неотложное вмешательство

[70] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают приостановку введения соторасиба пациенту, характеризующемуся диареей выше степени 3 до тех пор, пока состояние пациента не улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, как только состояние пациента улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня, способы включают введение пациенту сниженной общей суточной дозы соторасиба (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг).

[71] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают увеличение общей дозы соторасиба (например, с 240 мг до 480 мг или с 480 мг до 960 мг), когда диарея у пациента улучшилась до степени 1

или выше (например, до исходного уровня).

Ответ на терапию на основе соторасиба

[72] Значения частоты ответа или результаты для пациентов, которым вводили общую суточную дозу соторасиба, составляющую 240 мг, в способах, раскрытых в данном документе, можно измерить посредством ряда способов после того, как пациент получает терапию на основе соторасиба в дозе, составляющей 240 мг, в течение подходящего промежутка времени. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 21 месяца или по меньшей мере 23 месяцев, например, в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 15 месяцев, 18 месяцев, 21 месяца или 24 месяцев. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, в течение по меньшей мере 1 месяца. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, в течение по меньшей мере 3 месяцев. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[73] Пациент может ответить на терапию на основе соторасиба в виде по меньшей мере стабильного заболевания (SD), как это определено протоколом RECIST 1.1 (Eisenhauer, et al., 2009). По меньшей мере стабильное заболевание представляет собой заболевание, которое является стабильным заболеванием, продемонстрировало частичный ответ (PR) или продемонстрировало полный ответ (CR) (т. е. "по меньшей мере SD"=SD+PR+CR, часто называемое контролем заболевания). В различных вариантах осуществления стабильное заболевание не характеризуется ни достаточным уменьшением размера для того, чтобы отнести к частичному ответу (PR), ни достаточным увеличением, чтобы отнести к прогрессирующему заболеванию (PD). В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (т. е. "по меньшей мере PR"=PR+CR, часто называемый объективным ответом).

[74] Ответ можно измерить по одному или нескольким из уменьшения размера опухоли, подавления или уменьшения роста опухоли, уменьшения целевых или опухолевых очагов поражения, задержки времени до прогрессирования, отсутствия новой опухоли или очага поражения, уменьшения образования новой опухоли, увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и отсутствия метастазов. В различных вариантах осуществления прогрессирование заболевания пациента можно оценить путем измерения размера опухоли, опухолевых очагов поражения или образования новых опухолей или очагов поражения, оценивая состояние

пациента с применением компьютерной томографии (СТ), позитронно-эмиссионной томографии (РЕТ), магнитно-резонансной томографии (MRI), рентгена, ультразвука или некоторой их комбинации.

[75] Выживаемость без прогрессирования заболевания можно оценить, как описано в протоколе RECIST 1.1. В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[76] Дополнительные средства оценки ответа подробно описаны в примерах ниже и могут в общем и целом применяться к способам, раскрытым в данном документе.

Виды рака с KRAS G12C

[77] Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, отметим следующее: соторасиб представляет собой малую молекулу, которая специфически и необратимо ингибирует KRAS^{G12C} (Hong et al., 2020). Hong et al. сообщают, что "[до]клинические исследования продемонстрировали, что [соторасиб] ингибировал практически все выявляемое фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), ключевого последующего эффектора KRAS, что приводит к стойкой полной регрессии опухоли у мышей с опухолями KRAS p.G12C". (id., см. также Canon et al., 2019, и Lanman et al., 2020). Таким образом, в различных вариантах осуществления раскрыто применение соторасиба в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, в лечении рака, при котором одна или несколько клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C.

[78] Соторасиб оценивали в ходе исследования фазы 1 с повышением и расширением дозы с участием 129 субъектов с гистологически подтвержденным местнораспространенным или метастатическим раком с мутацией KRAS G12C, выявленной посредством локального молекулярного тестирования опухолевых тканей, включая 59 субъектов с немелкоклеточным раком легкого, 42 субъектов с колоректальным раком и 28 субъектов с другими типами опухолей (Hong et al., 2020, на стр. 1208-1209). Hong et al. сообщают, что частота контроля заболевания (95% CI) составляет 88,1% для немелкоклеточного рака легкого, 73,8% для колоректального рака и 75,0% для других типов опухолей (Hong et al., 2020, на стр. 1213, таблица 3). Типами рака, демонстрирующими либо стабильное заболевание (SD), либо частичный ответ (PR), как сообщают Hong et al., были немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, рак неизвестной первичной локализации, рак ампулы толстого кишечника, рак желудка, рак тонкой кишки, синоназальный рак, рак желчных протоков или меланомы (Hong et al., 2020, на стр. 1212 (фигура А), и Дополнительное приложение (стр. 59 (фигура S5) и стр. 63 (фигура S6)).

[79] Мутации KRAS G12C происходят со значениями частоты изменений, показанными в таблице ниже (Cerami et al., 2012; Gao et al., 2013). Например, в таблице показано, что у 11,6% субъектов с немелкоклеточным раком легкого имеется рак, при котором одна или несколько клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C.

Соответственно, соторасиб, который специфически и необратимо связывается с KRAS^{G12C}, пригоден для лечения субъектов, имеющих рак, включая без ограничения виды рака, перечисленные в таблице 5 ниже.

[80] Таблица 5.

Тип рака	Частота изменений
Немелкоклеточный рак легкого	11,6
Рак тонкой кишки	4,2
Рак червеобразного отростка	3,6
Колоректальный рак	3,0
Рак неизвестной первичной локализации	2,9
Рак эндометрия	1,3
Смешанные типы рака	1,2
Рак поджелудочной железы	1,0
Гепатобилиарный рак	0,7
Мелкоклеточный рак легкого	0,7
Рак шейки матки	0,7
Эмбриональноклеточная опухоль	0,6
Рак яичника	0,5
Нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта	0,4
Рак мочевого пузыря	0,4
Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования	0,3
Рак головы и шеи	0,3
Рак пищевода и желудка	0,2
Саркома мягких тканей	0,2
Мезотелиома	0,2
Рак щитовидной железы	0,1
Лейкоз	0,1
Меланома	0,1

[81] В различных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, колоректальный рак, рак неизвестной первичной локализации, рак эндометрия, смешанные типы рака, рак поджелудочной железы, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбриональноклеточный рак, рак яичника, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря,

миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, и в некоторых определенных вариантах осуществления, метастатический или местнораспространенный и неоперабельный немелкоклеточный рак легкого. В различных вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы.

Способы выявления мутационного статуса KRAS, STK11, KEAP1, EGFR, ALK и/или ROS1

[82] Наличие или отсутствие мутаций G12C, STK11, KEAP1, EGFR, ALK и/или ROS1 при раке, как описано в данном документе, можно определить с применением способов, известных из уровня техники. Определить, предусматривает ли опухоль или рак мутацию, можно, например, путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок, путем оценки аминокислотной последовательности белка или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка или любым другим подходящим способом, известным из уровня техники. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности дикого типа человеческого KRAS (нуклеотидная последовательность изложена под № доступа в GenBank BC010502; аминокислотная последовательность изложена под № доступа в GenBank AGC09594), STK11 (идентификатор гена: 6794; доступно по адресу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6794>; по состоянию на январь 2020 года), KEAP1 (идентификатор гена: 9817; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9817; по состоянию на январь 2020 года), EGFR (идентификатор гена: 1956; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956; по состоянию на март 2021 года), ALK (идентификатор гена: 238; доступно по адресу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/238>; по состоянию на март 2021 года) и ROS1 (идентификатор гена: 6098; доступно по адресу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098>; по состоянию на март 2021 года) известны из уровня техники.

[83] Способы выявления мутации включают без ограничения анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы, в которых используется ПЦР в режиме реального времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы, в которых используется специфическая ПЦР-амплификация мутантного аллеля (MASA),

прямое секвенирование и/или секвенирование нового поколения, реакции удлинения праймера, электрофорез, анализы с лигированием олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы TaqMan, анализы SNP-генотипирования, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и микрочиповые анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций, таких как мутация KRAS G12C, посредством ПЦР в режиме реального времени. При ПЦР в режиме реального времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные в отношении определенной мутации, такой как мутация KRAS G12C. В случае если присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию идентифицируют с применением способа прямого секвенирования определенных областей в гене. Данная методика позволяет идентифицировать все возможные мутации в секвенированной области. В некоторых вариантах осуществления для обнаружения наличия или отсутствия инсерционных мутаций можно применять гель-электрофорез, капиллярный электрофорез, эксклюзионную хроматографию, секвенирование и/или чипы. В некоторых вариантах осуществления способы включают без ограничения выявление мутанта с применением связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков и вестерн-блоттинг и прямое секвенирование пептида.

[84] В некоторых вариантах осуществления для выявления мутаций применяют секвенирование на основе мультиплексной ПЦР, которое может предусматривать ряд ампликонов, что обеспечивает улучшенную чувствительность выявления одного или нескольких генетических биомаркеров. Например, секвенирование на основе мультиплексной ПЦР может предусматривать приблизительно 60 ампликонов (например, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70 ампликонов). В некоторых вариантах осуществления секвенирование на основе мультиплексной ПЦР может предусматривать 61 ампликон. Ампликоны, полученные с применением секвенирования на основе мультиплексной ПЦР, могут включать нуклеиновые кислоты, характеризующиеся длиной, составляющей от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 1000 п. о. (например, от приблизительно 25 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 35 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 50 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 100 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 250 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 500 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 750 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 750 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 500 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 300 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 200 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 100 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 80 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 75 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 50 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 40 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 30 п. о., от приблизительно 15 п. о. до

приблизительно 20 п. о., от приблизительно 20 п. о. до приблизительно 100 п. о., от приблизительно 25 п. о. до приблизительно 50 п. о. или от приблизительно 30 п. о. до приблизительно 40 п. о.). Например, ампликоны, полученные с применением секвенирования на основе мультиплексной ПЦР, могут включать нуклеиновые кислоты, характеризующиеся длиной, составляющей приблизительно 33 п. о.

[85] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением технологии секвенирования (например, технологии секвенирования нового поколения). Разнообразие технологий секвенирования известно из уровня техники. Например, способы выявления и определения характеристик циркулирующей опухолевой ДНК во внеклеточной ДНК могут быть описаны в других источниках (см., например, Haber and Velculescu, 2014). Неограничивающие примеры таких методик включают SafeSeqs (см., например, Kinde et al., 2011), OnTarget (см., например, Forshew et al., 2012) и TamSeq (см., например, Thompson et al., 2012).

[86] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением цифровой капельной ПЦР (ddPCR), способа, который, как известно, обладает высокой чувствительностью к выявлению мутаций. В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением других технологий секвенирования, включая без ограничения методики обрыва цепи, шотган-методики, способы секвенирования путем синтеза, способы, в которых используется микрофлюидика, другие технологии захвата или любые другие методики секвенирования, известные из уровня техники, которые пригодны для выявления небольших количеств ДНК в образце (например, ctDNA в образце внеклеточной ДНК).

[87] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением способов на основе чипов. Например, стадию обнаружения генетического изменения (например, одного или нескольких генетических изменений) во внеклеточной ДНК выполняют с применением ДНК-микрочипа. В некоторых вариантах осуществления ДНК-микрочип может обеспечить выявление еще одной из множества мутаций раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления внеклеточную ДНК амплифицируют перед выявлением генетического изменения. Неограничивающие примеры способов на основе чипов, которые можно применить в любом из способов, описанных в данном документе, включают микрочип на основе комплементарной ДНК (cDNA) (см., например, Kumar et al. 2012; Laere et al. 2009; Mackay et al. 2003; Alizadeh et al. 1996), олигонуклеотидный микрочип (см., например, Kim et al. 2006; Lodes et al. 2009), чип на основе клона бактериальной искусственной хромосомы (BAC) (см., например, Chung et al. 2004; Thomas et al. 2005), микрочип для однонуклеотидного полиморфизма (SNP) (см., например, Mao et al. 2007; Jasmine et al. 2012), матричную сравнительную геномную гибридизацию на

основе микрочипов (чип-CGH) (см., например, Beers and Nederlof, 2006; Pinkel et al. 2005; Michels et al. 2007), анализ, в котором применяется инвертируемый молекулярный зонд (MIP) (см., например, Wang et al. 2012; Lin et al. 2010). В некоторых вариантах осуществления микрочип с cDNA представляет собой микрочип от Affymetrix (см., например, Irizarry 2003; Dalma-Weiszhausz et al. 2006), микрочип от NimbleGen (см., например, Wei et al. 2008; Albert et al. 2007), микрочип от Agilent (см., например, Hughes et al. 2001) или микрочип от BeadArray (см., например, Liu et al. 2017). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотидный микрочип представляет собой ДНК-биочип высокой плотности (см., например, Mockler and Ecker, 2005; Bertone et al. 2006). Другие подходящие способы на основе чипов известны из уровня техники.

[88] В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию, может использоваться ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у пациента, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин (FFPE). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующей внеклеточной ДНК и/или циркулирующих опухолевых клеток (СТК). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в ДНК или РНК. В определенном варианте осуществления образец получают путем резекции, пункционной биопсии (CNB), тонкоигольной аспирации (FNA), сбора мочи или сбора волосных фолликулов. В некоторых вариантах осуществления для оценки мутационного статуса можно применять тест жидкостной биопсии с применением цельной крови или спинномозговой жидкости.

[89] В различных вариантах осуществления тест, одобренный регуляторным органом, таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), применяют для определения того, есть ли у пациента мутация, например, рак с мутацией KRAS^{G12C}, или содержит ли образец опухоли или ткани, полученный от такого пациента, клетки с мутацией. В некоторых вариантах осуществления применяемым тестом на мутацию KRAS является набор theascreen® KRAS RGQ PCR (Qiagen). Набор theascreen® KRAS RGQ PCR представляет собой качественный ПЦР-анализ в реальном времени для обнаружения 7 соматических мутаций в кодонах 12 и 13 онкогена KRAS человека (G12A, G12D, G12R, G12C, G12S, G12V и G13D) с применением прибора Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM. Набор предназначен для применения с ДНК, экстрагированной из FFPE-образцов NSCLC, полученных путем резекции, CNB или FNA. Тестирование на мутации STK11, KEAP1, EGFR, ALK и/или ROS1 можно проводить с помощью коммерчески доступных тестов, таких как анализ Resolution Bioscience Resolution ctDx LungTM, который включает 24 гена (в том числе те, которые практически значимы при NSCLC). Образцы тканей можно тестировать с

применением панели Tempus xT 648.

[90] В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию STK11, например, мутацию с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию KEAP1, например, мутацию с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий STK11 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий KEAP1 дикого типа.

[91] В различных вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию STK11 с потерей функции и KEAP1 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию STK11 с потерей функции и мутацию KEAP1 с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий STK11 дикого типа и KEAP1 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий STK11 дикого типа и мутацию KEAP1 с потерей функции.

[92] Применяемый в данном документе термин "мутация с потерей функции" относится к мутации (например, замене, делеции, усечению или мутации со сдвигом рамки считывания), которая приводит к экспрессии мутантного белка, который больше не проявляет активности дикого типа (например, снижена или устранена биологическая активность или ферментативная активность дикого типа), которая приводит к экспрессии только фрагмента белка, который больше не демонстрирует активности дикого типа, или приводит к отсутствию экспрессии белка дикого типа. Например, мутация с потерей функции, затрагивающая ген STK11 в клетке, может привести к потере экспрессии белка STK11, экспрессии только фрагмента белка STK11 или экспрессии белка STK11, который демонстрирует пониженную ферментативную активность или вообще не демонстрирует ее (например, отсутствие ферментативной активности серин/треониновой киназы) в раковой клетке. Аналогично, мутация с потерей функции, затрагивающая ген KEAP1 в клетке, может привести к потере экспрессии белка KEAP1, экспрессии только фрагмента белка KEAP1 или экспрессии белка KEAP1, который демонстрирует пониженную активность или вообще не демонстрирует ее (например, неспособность вступать во взаимодействие или активировать ядерный фактор 2, связанный с эритроидом 2 (NRF2)) в клетке.

Способы выявления экспрессии белка PDL1

[93] Экспрессию PDL1 можно определить посредством способов, известных из уровня техники. Например, экспрессию PDL1 можно выявить с применением PDL1 IHC 22C3 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИHC) теста *in vitro*, разработанного Dako и Bristol-Meyers Squibb в качестве сопутствующего теста при лечении пембролизумабом. Это качественный анализ с применением моноклонального мышинового антитела к PD-L1, клона 22C3 PDL1 и системы визуализации EnVision FLEX на Autostainer Lin 48 для обнаружения PDL1 в FFPE-образцах, таких как ткань

немелкоклеточного рака легкого человека. Уровни экспрессии можно измерить с применением балла пропорции опухоли (TPS), который измеряет процент жизнеспособных опухолевых клеток, демонстрирующих частичное или полное окрашивание мембран любой интенсивности. Окрашивание может показывать экспрессию PDL1 от 0% до 100%.

[94] Экспрессию PDL1 также можно выявить с применением PDL1 ИHC 28-8 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИHC) теста *in vitro*, разработанного Dako и Merck в качестве сопутствующего теста при лечении ниволумабом. В этом качественном анализе применяют моноклональные кроличьи антитела к PDL1, клон 28-8 и систему визуализации EnVision FLEX на Autostainer Lin 48 для обнаружения PDL1 в фиксированном в формалине образце ткани рака человека, залитом в парафин (FFPE).

[95] Другие коммерчески доступные тесты для выявления PDL1 включают анализ Ventana SP263 (разработанный Ventana в сотрудничестве с AstraZeneca), в котором используют моноклональные кроличьи антитела к PD-L1, клон SP263, и анализ Ventana SP142 (разработанный Ventana в сотрудничестве с Genentech/Roche), в котором применяют кроличьи моноклональные антитела к PDL1, клон SP142.

[96] В некоторых вариантах осуществления тест, одобренный регуляторным органом, таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), применяют для определения TPS PDL1 рака, как раскрыто в данном документе. В различных вариантах осуществления TPS PDL1 определяют с применением иммуногистохимического (ИHC) теста. В некоторых вариантах осуществления ИHC-тест представляет собой тест PDL1 ИHC 22C3 pharmDx. В различных вариантах осуществления ИHC-тест проводят с образцами, полученными, например, путем резекции, CNB или FNA.

[97] В различных вариантах осуществления пациент характеризуется TPS PDL1, составляющим менее 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется TPS PDL1, составляющим менее 50% или менее 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется TPS PDL1, составляющим более или равным 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется TPS PDL1, составляющим более или равным 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется TPS PDL1, составляющим менее или равным 50% или менее или равным 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется TPS PDL1, составляющим более 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, или 1%. В различных вариантах осуществления пациент

характеризуется баллом TPS PDL1, находящимся в диапазоне, ограниченном любым из значений, указанных в предыдущих вариантах осуществления. Например, пациент характеризуется баллом TPS PDL1, находящимся в диапазоне от менее 50% до более или равно 1%, от менее или равно 50% до более 1%, от менее или равно 50% до более или равно 1% или от менее 50% до более 1%.

[98] В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PDL1, находящимся в диапазоне от менее 50% до более или равно 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PDL1, находящимся в диапазоне от более или равно 0% до менее 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PDL1, находящимся в диапазоне от более 50% до менее или равно 100%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PDL1, составляющим менее 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PDL1, составляющим 1-49%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS PDL1, составляющим 50% или больше (т. е. 50-100%).

Варианты осуществления

1. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соторасиба в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS p G12C.

2. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соторасиба в начальной общей суточной дозе, составляющей 960 мг, и введение соторасиба в сниженной общей суточной дозе, составляющей 480 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на начальную общую суточную дозу, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS p G12C.

3. Способ по варианту осуществления 2, дополнительно включающий введение соторасиба во второй сниженной общей суточной дозе, составляющей 240 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на сниженную общую суточную дозу.

4. Способ по вариантам осуществления 2 или 3, где нежелательное явление представляет собой повышение уровня одного или нескольких ферментов печени у пациента, где фермент печени представляет собой аланинаминотрансферазу (ALT) или аспаратаминотрансферазу (AST).

5. Способ по варианту осуществления 4, где повышенный уровень ALT и/или AST составляет более 3 умножить на ULN.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 2-5, дополнительно включающий приостановку лечения пациента соторасибом до тех пор, пока уровни ALT и/или AST у пациента не улучшатся до степени 1 или до исходного уровня, перед введением сниженной общей суточной дозы соторасиба или второй сниженной общей суточной дозы соторасиба.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 2-6, включающий прекращение лечения соторасибом, когда уровни AST или ALT составляют более 3 умножить на ULN и

уровень общего билирубина составляет более 2 умножить на ULN при отсутствии альтернативных причин.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 2-7, где нежелательное явление представляет собой диарею.

9. Способ по варианту осуществления 8, дополнительно включающий приостановку лечения пациента соторасибом до тех пор, пока диарея у пациента не улучшится до степени 1 или до исходного уровня, перед введением сниженной общей суточной дозы соторасиба или второй сниженной общей суточной дозы соторасиба.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 2-9, где нежелательное явление представляет собой тошноту/рвоту.

11. Способ по варианту осуществления 10, дополнительно включающий приостановку лечения пациента соторасибом до тех пор, пока тошнота/рвота у пациента не улучшится до степени 1 или до исходного уровня, перед введением сниженной общей суточной дозы соторасиба или второй сниженной общей суточной дозы соторасиба.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где соторасиб вводят один раз в сутки.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где соторасиб вводят перорально.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где рак представляет собой солидную опухоль.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

16. Способ по варианту осуществления 15, где рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого.

17. Способ по варианту осуществления 16, где рак является местнораспространенным и неоперабельным.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где рак представляет собой колоректальный рак.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где пациента до начала терапии на основе соторасиба подвергли лечению по меньшей мере одним другим средством системной терапии рака.

22. Способ по варианту осуществления 21, где пациента подвергли лечению по меньшей мере двумя другими средствами системной терапии рака.

23. Способ по варианту осуществления 21 или 22, где по меньшей мере одно средство системной терапии рака выбрано из средства иммунотерапии на основе антитела к PD1, средства иммунотерапии на основе антитела к PDL1 и средства химиотерапии на основе платины.

24. Способ по варианту осуществления 23, где пациента ранее подвергли лечению (i) средством терапии на основе антитела к PD1 или средством терапии на основе антитела к PDL1, если нет противопоказаний, или (ii) средством химиотерапии на основе платины и (iii) средством таргетной терапии против EGFR, ALK или ROS1, если рак также характеризовался мутацией в EGFR, ALK или ROS1.

25. Способ по варианту осуществления 23, где пациента ранее подвергли лечению (i) средством терапии на основе антитела к PD1 или средством терапии на основе антитела к PDL1, если нет противопоказаний, и (ii) средством химиотерапии на основе платины, и (iii) средством таргетной терапии против EGFR, ALK или ROS1, если рак также характеризовался мутацией в EGFR, ALK или ROS1.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, где пациент у пациента отсутствуют метастазы в головном мозге в пределах четырех недель после начала терапии на основе соторасиба.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий 0, 1 или 2.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере одного месяца.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере трех месяцев.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере шести месяцев.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 28-30, где у пациента наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) через 1, 3 или 6 месяцев терапии на основе соторасиба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

32. Способ по варианту осуществления 31, где стабильное заболевание не характеризуется ни достаточным уменьшением размера для того, чтобы отнести к частичному ответу (PR), ни достаточным увеличением, чтобы отнести к прогрессирующему заболеванию (PD).

33. Способ по любому из вариантов осуществления 28-31, где у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) через 1, 3 или 6 месяцев терапии на основе соторасиба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

34. Способ по варианту осуществления 33, где частичный ответ представляет собой уменьшение на по меньшей мере 30% суммы диаметров очагов-мишеней.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где у пациента наблюдается выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) в течение по меньшей мере 3 месяцев.

36. Способ по варианту осуществления 35, где у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 6 месяцев.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим 1-49%.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим менее 1%.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим 50-100%.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где рак дополнительно предусматривает мутацию STK11.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где рак дополнительно предусматривает мутацию KEAP1.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39 и 41, где рак дополнительно предусматривает STK11 дикого типа.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40 и 42, где рак дополнительно предусматривает KEAP1 дикого типа.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где у пациента наблюдается гепатотоксичность, и способ дополнительно предусматривает введение пациенту стероида.

45. Способ по варианту осуществления 44, где стероид представляет собой преднизон в дозе, составляющей от 0,25 мг/кг/сутки до 1,0 мг/кг/сутки.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 1-45, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность.

47. Способ по варианту осуществления 46, где средство, снижающее кислотность, представляет собой ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) или антацид местного действия.

48. Способ по варианту осуществления 46 или варианту осуществления 47, при условии, что пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность, соторасиб вводят за приблизительно 4 часа до антацида местного действия или через приблизительно 10 часов после него.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 46-48, где антацид местного действия представляет собой бикарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид алюминия или гидроксид магния.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 1-45, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью ингибитора протонной помпы (PPI) или антагониста H₂-рецепторов (H₂RA).

51. Способ по варианту осуществления 47, где пациенту не вводят PPI или H₂RA в

комбинации с соторасибом.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 47 или 50-51, где PPI представляет собой омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол или декслансопразол.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 47 или 50-51, где H2RA представляет собой фамотидин, ранитидин, циметидин, низатидин, роксатидин или лафутидин.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 1-53, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью индуктора CYP3A4.

55. Способ по варианту осуществления 54, где пациенту не вводят индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

56. Способ по варианту осуществления 54 или 55, где индуктор CYP3A4 представляет собой барбитураты, бригаиниб, карбамазепин, клобазам, дабрафениб, эфавиренц, элаголикс, энзалутамид, эликарбазепин, глюкокортикоиды, летермовир, лорлатиниб, модафинил, невирапин, оритавагин, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, пиоглиазон, рифабутин, рифампицин, телотристан и троглиазон.

57. Способ по варианту осуществления 54, где пациенту не вводят сильный индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

58. Способ по варианту осуществления 57, где сильный индуктор CYP3A4 представляет собой фенитоин или рифампицин.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата CYP3A4.

60. Способ по варианту осуществления 59, где пациенту не вводят субстрат CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

61. Способ по варианту осуществления 59 или 60, где субстрат CYP3A4 представляет собой абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, алектиниб, альфентанил, алпразолам, амитриптилин, амлодипин, аликсабан, апрепитант, арипипразол, астемизол, аторвастатин, аванафил, акситиниб, боцепревир, бозутиниб, брекспипразол, бригаиниб, буспирон, Cafergot, кофеин, карбамазепин, кариразин, церитиниб, церивастатин, хлорфенирамин, цилостазол, цизаприд, циталограм, кларитромицин, клобазам, клопидогрел, кобиметиниб, кокаин, кодеин, колхицин, копанлисиб, кризотиниб, циклоспорин, дабрафениб, даклатавир, дапсон, дефлазакорт, дексаметазон, декстрометорфан, диазепам, дилтиазем, доцетаксел, долутегравир, домперидон, доксепин, элаголикс, элбасвир/гразопревир, элиглустат, энзалутамид, эплеренон, эритромицин, эсциталограм, эзомепразол, эстрадиол, фелодипин, фентанил, финастерид, флибансерин, Gleeeves, галоперидол, гидрокортизон, ибрутиниб, идеалисиб, индакатерол, индинавир, иринотекан, изавуконазоний, ивабрадин, ивакафтор, лансопразол, ленватиниб, лерканидипин, лидокаин, линаглиптин, ловастатин, мацитентан, метадон, мидазолам, налдемедин, налоксегол, натеглинид, нелфинавир, нератиниб, нетупитант/палоносетрон,

невирапин, нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, олапариб, омепразол, ондансетрон, осимертиниб, оспемифен, палбоциклиб, панобиностат, пантопразол, перампанел, пимавансерин, пимозид, помалидомид, понатиниб, прогестерон, пропранолол, кветиапин, хинидин, хинин, регорафениб, рибоциклиб, рилпивирин, рисперидон, ритонавир, ривароксабан, рофлумиласт, ролапитант, ромидепсин, руксолитиниб, салметерол, саквинавир, селексилаг, силденафил, симепревив, симвастатин, сиролimus, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, суворексант, такролимус (fk506), тамоксифен, тасимелтеон, таксол, телапревив, телитромицин, терфенадин, тестостерон, тикагрелор, тофацитиниб, толваптан, Torisel, трамадол, тразодон, валбеназин, вандетаниб, велпатасвир, вемурафениб, венетоклакс, венлафаксин, верапамил, вилазодон, винкристин, ворапаксар, вориконазол, залеплон и зипрасидон.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 1-61, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата Р-гликопротеина (Р-гр).

63. Способ по варианту осуществления 62, где пациенту не вводят субстрат Р-гр в комбинации с соторасибом.

64. Способ по варианту осуществления 57 или варианту осуществления 58, где субстрат Р-гр представляет собой этексилат, дигоксин и фексофенадин.

Примеры

Пример 1. Фармакокинетический анализ соторасиба в дозах 960 мг, 360 мг, 180 мг и 240 мг

[99] Предварительные фармакокинетические (РК) данные были доступны для субъектов с распространенными солидными опухолями с определенной мутацией KRAS p.G12C с применением доз в диапазоне от 180 мг до 960 мг РО, QD. Наблюдались дозозависимые увеличения при воздействии в сутки 1 при дозе от 180 мг до 960 мг РО, QD. Увеличения при воздействии были менее чем пропорциональным дозе в сутки 1. При многократном введении доз РО, QD в течение 8 суток кумуляции не наблюдалось. Изменение при воздействии дозы от 180 мг до 960 мг РО, QD было менее чем пропорциональным дозе в сутки 8. Наблюдалось быстрое всасывание с t_{max} от 1 до 2 часов после РО введения. На фигуре 1 показан временной профиль средней концентрации в плазме крови после перорального введения 180, 360, 720 или 960 мг соторасиба в сутки 1. На фигуре 2 показаны концентрации после введения доз ежедневно в течение 8 суток (сутки 8). В таблице ниже представлены фармакокинетические параметры, где AUC_{0-24h} представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 часов после введения дозы; C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию лекарственного средства на протяжении интервала между введением доз; $t_{1/2,z}$ представляет собой конечный период полувыведения; t_{max} представляет собой время достижения C_{max} . Полученные данные представлены как среднее геометрическое значение (арифметическое CV%), за исключением t_{max} и $t_{1/2}$, которые представлены как медиана (диапазон) и среднее арифметическое значение (SD) соответственно. Значения представлены с точностью до трех значащих цифр, за исключением CV% и t_{max} , которые

представлены с точностью до 0 десятичных знаков и 2 значащих цифр соответственно.

[100] Таблица 6.

Доза	Фармакокинетический параметр				
	N	t _{max} (ч)	C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0-24 ч} (ч•мкг/мл)	t _{1/2,z} (ч)
180 мг					
Сутки 1	6	1,0 (0,50-2,0)	6,88 (51%)	44,0 (56%)	5,95 (1,08) ^a
Сутки 8	6	0,75 (0,50-1,0)	6,44 (67%)	33,5 (85%)	5,96 (2,76) ^b
360 мг					
Сутки 1	25	1,0 (0,50-2,4)	5,86 (68%)	56,8 (84%)	6,56 (1,81) ^c
Сутки 8	25	1,0 (0,25-4,0)	5,97 (46%)	37,4 (50%)	5,71 (1,59) ^d
720 мг					
Сутки 1	11	1,0 (0,50-4,0)	7,57 (59%)	64,0 (68%)	7,06 (1,59) ^e
Сутки 8	11	1,0 (0,50-4,0)	5,45 (50%)	43,9 (49%)	5,06 (1,24) ^f
960 мг					
Сутки 1	25	2,0 (0,25-6,0)	8,33 (59%)	68,0 (77%)	6,00 (2,20) ^g
Сутки 8	25	1,0 (0,50-2,4)	4,91 (69%)	32,7 (70%) ^h	5,19 (1,12) ⁱ

^aN=5; ^bN=6; ^cN=17; ^dN=19; ^eN=8; ^fN=9; ^gN=18; ^hN=24; ⁱN=16.

Пример 2. Эффективность доз 180 мг, 360 мг и 720 мг QD при немелкоклеточном раке легкого

[101] Пациентам с диагнозом немелкоклеточного рака легкого или другими солидными опухолями и установленным наличием мутации KRAS^{G12C} вводили соторасиб в дозе, составляющей 180 мг, 360 мг, 720 мг и 960 мг QD, перорально. Ответы наблюдались на всех исследованных уровнях доз (Hong et al., 2020). На фигуре 3 показана диаграмма размаха наилучшего уменьшения размера опухоли у пациентов с NSCLC, получавших 180 мг QD, 360 мг QD, 720 мг QD и 960 мг QD.

[102] Из 24 оцениваемых пациентов с NSCLC, получавших лечение в дозах 180 мг, 360 мг или 720 мг, ответ наблюдался у 8 пациентов (ORR, составляющая 33,3%). Из 34 пациентов с NSCLC, получавших лечение с помощью 960 мг, ответы наблюдались у 12 субъектов (ORR, составляющая 35,5%). В исследовании фазы 2 применения соторасиба в дозе, составляющей 960 мг QD, ORR при NSCLC (N=124) составила 37,1%.

[103] Объективный ответ пациентов с NSCLC показан в таблице 7, представленной ниже.

[104] Таблица 7

180 мг QD (N=3)	360 мг QD (N=16)	720 мг QD (N=6)	960 мг QD (N=169)

Лучший общий ответ - n (%)				
Полный ответ (CR)				
Подтвержденный	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)
Подтвержденные и неподтвержденные, ожидающие подтверждающего сканирования	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,4)
Частичный ответ (PR)				
Подтвержденный	1 (33,3)	4 (25,0)	3 (50,0)	61 (36,1)
Подтвержденные и неподтвержденные, ожидающие подтверждающего сканирования	1 (33,3)	4 (25,0)	3 (50,0)	63 (37,3)
Стабильное заболевание (SD)	2 (66,7)	10 (62,5)	3 (50,0)	77 (45,6)
Прогрессирующее заболевание (PD)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	22 (13,0)
Не оцениваемые (NE)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Не выполнено	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (2,4)
Частота объективного ответа (ORR)				
Подтвержденный - N1 (%)	1 (33,3)	4 (25,0)	3 (50,0)	64 (37,9)
95% CI ^a	(0,84, 90,57)	(7,27, 52,38)	(11,81, 88,19)	(30,53, 45,64)
Подтвержденные и неподтвержденные, ожидающие подтверждающего сканирования - n (%)	1 (33,3)	4 (25,0)	3 (50,0)	67 (39,6)
95% CI ^a	(0,84, 90,57)	(7,27, 52,38)	(11,81, 88,19)	(32,22, 47,44)
Частота контроля заболевания (DCR) - n (%)	3 (100,0)	14 (87,5)	6 (100,0)	141 (83,4)

95% CI ^a	(29,24, 100,00)	(61,65, 98,45)	(54,07, 100,00)	(76,95, 88,70)
Продолжительность объективного ответа (DOR) ^b				
Наблюдаемая				
продолжительность ≥ 3 месяца - n (%)	1 (100,0)	4 (100,0)	2 (66,7)	47 (73,4)
Наблюдаемая				
продолжительность ≥ 6 месяца - n (%)	1 (100,0)	2 (50,0)	2 (66,7)	28 (43,8)
Наблюдаемая				
продолжительность ≥ 9 месяца - n (%)	1 (100,0)	1 (25,0)	1 (33,3)	4 (6,3)
Наблюдаемая				
продолжительность ≥ 12 месяца - n (%)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (1,6)

Месяцы рассчитываются как дни $\times$ (12/365,25). ^a Точный 95% доверительный интервал был рассчитан с применением метода Клоппера-Пирсона. ^b Время до ответа и продолжительность ответа рассчитываются для лиц с подтвержденным ответом N1.

Пример 3. Сравнительное исследование доз, составляющих 960 мг QD и 240 мг QD

[105] Было показано, что соторасиб в дозе, составляющей 960 мг QD, является безопасным и эффективным в условиях исследования в ходе исследования 20170543 (CodeBreak100). Однако соторасиб демонстрирует нелинейный фармакокинетический профиль у человека, при этом ответы отмечаются при всех уровнях дозы в диапазоне от 180 мг до 960 мг. На основании наблюдаемого фармакокинетического профиля, обсуждаемого в примере 1, ожидается, что доза, составляющая 240 мг QD, будет приблизительно соответствовать воздействию при более низкой дозе, составляющей 180 мг или 360 мг QD. Ожидается, что воздействие при дозе, составляющей 240 мг QD, будет аналогичным дозе, составляющей 960 мг QD, и ожидается, что доза, составляющая 240 мг QD, будет выше концентрации, ассоциированной с 90%-ным ингибированием *in vitro* в 2-часовом клеточном анализе pERK (см., например, Hong et al. 2020, Дополнительное приложение, фигура S3).

[106] Проведено многоцентровое рандомизированное открытое исследование для оценки безопасности и эффективности соторасиба в качестве монотерапии у субъектов с ранее подвергнутым лечению местнораспространенным и неоперабельным или метастатическим распространенным NSCLC с мутацией KRAS G12C. Примерно 200 субъектов включают в исследование и рандомизируют 1:1 для приема соторасиба в дозе,

составляющей 960 мг QD или 240 мг QD. Ответ опухоли оценивают с использованием RECIST 1.1 на основе СТ/MRI с контрастным усилением с оценками, проводимыми независимой центральной радиологической лабораторией. Субъекты продолжают лечение до прогрессирования заболевания, непереносимости лечения, приводящей к прекращению лечения, начала другой противораковой терапии или отзыва согласия. Томограммы субъектов подвергаются независимому централизованному подтверждению прогрессирования (COP) во время первого прогрессирующего заболевания (PD). После централизованно подтвержденного прогрессирования субъекты в обеих группах имеют возможность продолжить терапию соторасибом в текущей дозе, если она переносима и, по мнению исследователя, отсутствуют разумные альтернативные варианты лечения. Субъекты, которые подвергаются лечению после прогрессирования, продолжают получать томограммы после подтверждения первого PD.

Критерии включения субъектов предусматривают следующее.

[107] Субъект предоставил информированное согласие до начала каких-либо определенных действий/процедур исследования.

[108] Мужчины или женщины в возрасте по меньшей мере 18 лет.

[109] Патологоанатомически задокументированное местнораспространенное или метастатическое злокачественное новообразование с мутацией KRAS G12C, идентифицированной с помощью молекулярного тестирования.

[110] Для NSCLC: у субъектов должно иметь место прогрессирование после получения средства иммунотерапии на основе антитела к PD1 или антитела к PDL1 (при отсутствии противопоказаний) И/ИЛИ комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины И таргетной терапии, если идентифицированы практически значимые мутации онкогенных факторов (т. е. EGFR, ALK и ROS1).

[111] Для всех субъектов с NSCLC необходимо применять следующие рекомендации. (1) Адьювантная терапия считается линией терапии, если у субъекта имеет место прогрессирование в ходе проведения или в пределах 6 месяцев после проведения адьювантной терапии. (2) При местнораспространенном и неоперабельном NSCLC прогрессирование заболевания в ходе проведения или в пределах шести месяцев после окончания предшествующей лечебной мультимодальной терапии считается линией терапии. Если за химиолучевой терапией следует плановая системная терапия без задокументированного прогрессирования между химиолучевой терапией и системной терапией, весь курс лечения считается 1 линией терапии. (3) Поддерживающая терапия после двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины не рассматривается как отдельная линия терапии.

[112] Для CRC: у субъектов должно было иметь место прогрессирование после приема фторпиримидина, И оксалиплатина, И иринотекана. Для тех субъектов с CRC с опухолями, которые являются MSI-H, по меньшей мере 1 из предыдущих системных схем должна включать терапию с использованием антитела к PD1, если они были клинически способны принимать ингибиторы и 1 из этих средств одобрено для этого показания в

регионе или стране.

[113] Для распространенных типов солидных опухолей, отличных от NSCLC или CRC, субъекты должны получать по меньшей мере 1 предыдущее средство системной терапии или являться не переносящими или неподходящими для доступных видов терапии, известных как обеспечивающие клиническую пользу. Субъекты с распространенными типами солидных опухолей, отличными от NSCLC или CRC, могут быть включены в исследование и подвергнуты лечению в фазе 1 или фазе 2 без централизованного подтверждения мутации KRAS p.G12C.

[114] Субъекты, желающие предоставить архивные образцы опухолевой ткани (фиксированные формалином и залитые в парафин [FFPE] образцы, собранные в пределах 5 лет) или желающие пройти биопсию опухоли перед лечением. Субъектам с типами опухолей, отличными от NSCLC или CRC, с ранее молекулярно подтвержденной мутацией KRAS p.G12C, у которых нет доступных архивных тканей, может быть разрешено включение в исследование без прохождения биопсии опухоли по согласованию с исследователем и медицинским наблюдателем, если биопсия опухоли невозможна.

[115] Субъектам, у которых имеются очаги поражения, которые возможно подвергнуть биопсии, будет предложено пройти дополнительную биопсию во время прогрессирования опухоли.

[116] Измеримое заболевание по критериям RECIST 1.1.

[117] Показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), соответствующий более или равно 2.

[118] Адекватные лабораторные анализы почек, а именно: Установленная скорость клубочковой фильтрации на основе способа расчета по MDRD (Модификация диеты при заболеваниях почек) составляет более 45 мл/мин/1,73 м² или равна ей.

Критерии исключения предусматривают следующее.

[119] Активные метастазы в головном мозге опухолей, не относящихся к опухолям головного мозга. Субъекты, которые подверглись резекции метастазов в головном мозге или прошли лучевую терапию, заканчивающуюся за по меньшей мере 4 недели до суток 1 исследования, соответствуют критериям включения, если они соответствуют всем следующим критериям: а) остаточные неврологические симптомы степени более или равно 2; б) на стабильных дозах дексаметазона, если применимо, и с) последующая MRI, выполненная в пределах 30 суток, не продемонстрировала появление новых очагов поражения.

[120] Анамнез или наличие гематологических злокачественных новообразований, если только не проводилось радикальное лечение без признаков заболевания ≥ 2 года.

[121] Инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев после суток 1 исследования, симптоматическая застойная сердечная недостаточность (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации выше класса II), нестабильная стенокардия или сердечная аритмия, требующая медикаментозного лечения.

[122] Заболевания желудочно-кишечного (GI) тракта, вызывающие невозможность

приема пероральных препаратов, синдром мальабсорбции, необходимость внутривенного питания, неконтролируемые воспалительные заболевания GI (например, болезнь Крона, язвенный колит).

[123] Активная инфекция, требующая внутривенного введения антибиотиков в пределах 1 недели до включения в исследование (сутки 1).

[124] Исключение инфекции гепатита на основании следующих результатов и/или критериев. Положительный результат на поверхностный антиген вируса гепатита В (HepBsAg) (указывает на хронический гепатит В или недавний острый гепатит В); отрицательный результат на HepBsAg с положительным результатом на антитела к коровому антигену вируса гепатита В (тестирование на антитела к коровому антигену вируса гепатита В для скрининга не требуется, однако, если оно проведено и дает положительный результат, необходимо тестирование на антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В [Anti-HBs]). Невыявляемые Anti-HBs в таких условиях указывают на неясную и возможную инфекцию и требуют исключения); положительный результат на антитела к вирусу гепатита С: необходимо определить РНК вируса гепатита С методом ПЦР. Обнаруживаемая РНК вируса гепатита С позволяет предположить хронический гепатит С.

[125] Известен положительный тест на ВИЧ.

[126] Неустраненные токсические эффекты от предшествующей противоопухолевой терапии, определяемые как отсутствие снижения согласно Общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (CTCAE) версии 5.0 до степени 0 или 1 или до уровней, предписанных критериями включения в исследование, за исключением алопеции (токсические эффекты степени 2 или 3 от предшествующей противоопухолевой терапии, которая считается необратимой [определяется как присутствующая и стабильная в течение более 6 месяцев], такие как протеинурия, связанная с ифосфамидом), может быть разрешена, если она не описана иным образом в критериях исключения И существует согласие как исследователя, так и спонсора.

[127] Противоопухолевая терапия (химиотерапия, терапия на основе антител, молекулярная таргетная терапия, ретиноидная терапия, гормональная терапия [за исключением субъектов с раком молочной железы] или исследуемое средство) в пределах 28 суток от суток 1 исследования; разрешено одновременное применение гормональной депривационной терапии при гормонорефрактерном раке предстательной железы или раке молочной железы.

[128] Терапевтическая или паллиативная лучевая терапия в пределах 2 недель от суток 1 исследования. Субъекты должны восстановиться после всех токсических эффектов, связанных с лучевой терапией.

[129] Включенный на данный момент в другое исследование устройства или лекарственного средства, или в пределах менее 28 суток после окончания другого (других) исследования (исследований) устройства или лекарственного средства, или получающий другое исследуемое средство (средства). Исключение: субъекты,

включенные в часть долгосрочного последующего наблюдения за другим исследуемым устройством или исследованием лекарственного средства, но не принимающие соответствующее исследуемое лекарственное средство или устройство.

[130] Другие исследовательские процедуры исключены.

[131] Обширное оперативное вмешательство в пределах 28 суток от суток 1 исследования.

[132] Монотерапия с помощью AMG 510. Мужчины и женщины, способные к деторождению (WOCBP), которые не желают применять практически приемлемые способы контроля рождаемости во время лечения и в течение по меньшей мере 7 суток (женщины) или 7 суток (мужчины) после приема последней дозы AMG 510. Приемлемые способы высокоэффективного контроля рождаемости для женщин включают половое воздержание (воздержание от гетеросексуальных контактов); вазэктомию (женщины с одним сексуальным партнером-мужчиной) с анализом, показывающим отсутствие сперматозоидов в сперме; двустороннюю перевязку или окклюзию маточных труб или внутриматочную спираль. Приемлемые способы контроля рождаемости для мужчин включают половое воздержание (воздержание от гетеросексуальных контактов); вазэктомию с анализом, показывающим отсутствие сперматозоидов в сперме; двустороннюю перевязку или окклюзию маточных труб у партнерши или презерватив (партнерша также должна рассмотреть форму контроля рождаемости). Примечание: женщина считается способной к деторождению (WOCBP), т. е. фертильной, после менархе и до наступления постменопаузы, если только она не является необратимо бесплодной. Способы необратимой стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию. Постменопаузальное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона в постменопаузальном диапазоне может применяться для подтверждения постменопаузального состояния у женщин, не применяющих гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию. Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения уровня фолликулостимулирующего гормона недостаточно.

[133] Женщины, которые находятся в периоде лактации/являются кормящими грудью или планирующие кормить грудью во время исследования и в течение 7 суток после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[134] Женщины с положительным тестом на беременность.

[135] Женщины, планирующие забеременеть во время исследования и в течение 7 суток после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[136] Субъект имеет известную чувствительность к любому из продуктов, подлежащих введению в ходе введения доз.

[137] Субъект не будет доступен для необходимых по протоколу визитов или процедур исследования, насколько известно субъекту и исследователю.

[138] У субъекта имеется какое-либо нарушение, которое, по мнению исследователя, может поставить под угрозу способность субъекта дать письменное информированное согласие и/или соблюдать все требуемые процедуры исследования.

[139] Анамнез или свидетельство любого другого клинически значимого нарушения, состояния или заболевания (за исключением описанных выше), которые, по мнению исследователя или врача компании, могут представлять риск для безопасности субъекта или мешать оценке, процедурам или завершению исследования.

[140] Применение известных чувствительных к Р-гр субстратов (с терапевтическим окном) в пределах 14 суток или 5 периодов полувыведения лекарственного средства или его основного активного метаболита, в зависимости от того, что дольше, до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний.

[141] Применение ингибиторов протонной помпы (PPI) или антагонистов H₂-рецепторов в пределах 14 суток или 5 периодов полувыведения лекарственного средства или его основного активного метаболита, в зависимости от того, что дольше, до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний.

[142] Применение известных чувствительных к цитохрому P450 (CYP) 3A4 субстратов (с терапевтическим окном) в пределах 14 суток или 5 периодов полувыведения лекарственного средства или его основного активного метаболита, в зависимости от того, что дольше, до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем компании.

[143] Применение сильных индукторов CYP3A4 (включая растительные добавки, такие как зверобой) в пределах 14 суток или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем компании.

[144] Другие злокачественные новообразования в анамнезе за последние 2 года, за следующими исключениями: злокачественное новообразование, лечение которого проводилось с лечебной целью, при отсутствии какого-либо известного активного заболевания в течение более или равно 2 лет до включения в исследование, и лечащий врач считает, что оно имеет низкий риск рецидива; подвергнутый адекватному лечению рак кожи, не являющийся меланомой, или злокачественное лентиго без признаков заболевания; подвергнутая адекватному лечению карцинома шейки матки *in situ* без признаков заболевания; подвергнутая адекватному лечению карцинома протоков молочной железы *in situ* без признаков заболевания; интраэпителиальная неоплазия предстательной железы без признаков рака предстательной железы; подвергнутая адекватному лечению уротелиальная папиллярная неинвазивная карцинома или карцинома *in situ*.

[145] Ранее проведенное лечение с помощью прямого ингибитора KRAS^{G12C}.

Рандомизация субъектов

[146] Субъектов рандомизируют при соотношении распределения 1:1 в группы, получающие соторасиб в дозе, составляющей 960 мг QD или 240 мг QD, в открытом режиме после выполнения всех требований включения. Рандомизацию стратифицируют по числу предшествующих линий терапии метастатического заболевания (от 1 до 2 или более 2), метастазов в ЦНС в анамнезе (да или нет), показателю общего состояния (менее 2 или 2) и расе (азиаты или не азиаты).

Доза и введение

[147] Соторасиб вводят перорально один раз в сутки. Перерыв в применении лекарственного средства не запланирован. Субъекты должны принимать дозу соторасиба (все таблетки в одно и то же время) независимо от приема пищи примерно в одно и то же время каждые сутки. Дозу следует принять в пределах 2-часового окна от запланированного времени. Доза соторасиба может быть заменена в случае рвоты, если рвота возникает в пределах 15 минут после введения дозы, все введенные таблетки учитываются (например, если было введено 4 таблетки, необходимо собрать 4 таблетки) и при визуальном осмотре они не повреждены (не сломаны, не растворены частично, не разжеваны или не раздавлены). Субъектам следует пропустить дозу соторасиба, если с запланированного времени введения доз прошло 6 часов.

[148] Прерывания приема доз

[149] Субъектам, рандомизированным в группу, получающую 960 мг QD, допускается до 2 прерываний приема доз с последующими снижениями дозы либо до 480 мг QD (на 1 дозу меньше), либо до 240 мг QD (на 2 дозы меньше), как описано в таблице 8 ниже. Субъекты, которым требуются снижения дозы ниже 240 мг, должны окончательно досрочно прекратить лечение, поскольку доза 240 мг QD наиболее вероятно примерно соответствует профилю воздействия при более низких дозах с наблюдаемыми клиническими ответами. Субъектам, рандомизированным в группу, получающую 240 мг QD, допускается до 2 прерываний приема доз, но доза соторасиба не снижается после возобновления приема соторасиба, если, по мнению исследователя, это считается безопасным и целесообразным с медицинской точки зрения. Субъекты в группе, получающей 960 мг QD, которым требуется снижение более чем на 2 дозы по причине контроля токсичности, связанной с соторасибом, и субъекты в группе, получающей 240 мг QD, которым требуется прерывания более чем на 2 дозы по причине контроля токсичности, связанной с соторасибом, должны окончательно досрочно прекратить лечение.

[150] Таблица 8.

Токсичность	Рекомендованное действие	
	Приостановите до тех пор, пока:	Заново начните введение доз.*
Тромбоцитопения степени ≥ 3	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше

	(без переливания тромбоцитов за последние 7 суток)	
Фебрильная нейтропения степени ≥ 3 или нейтропения степени ≥ 3 продолжительностью более 7 суток	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше
Уменьшение уровня гемоглобина степени 4	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше
Тошнота, рвота или диарея степени ≥ 3 продолжительностью более 3 суток, несмотря на оптимальное медицинское обслуживание	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше
Подозрение на интерстициальное заболевание легких (ILD)/пневмонит любой степени тяжести	ILD/пневмонит подтвержден или исключен	Если подтверждено, окончательно досрочно прекратите лечение соторасибом. Если исключено, заново начните лечение с той же дозы, если другие рекомендации по изменению дозы не применимы.
Любая другая токсичность, связанная с лекарственным средством, степени $\geq 3^a$	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше

* Для субъектов в группе, получавшей 240 мг QD, допускается возобновление введения доз без снижений уровня дозы по причине токсичности

^a Для субъектов с гепатотоксичностью, см. ниже

[151] Рекомендации по гепатотоксичности в отношении соторасиба: Рекомендации по проведению мониторинга и контролю субъектов с увеличенным уровнем AST, ALT или щелочной фосфатазы (ALP) представлены в таблице 9 ниже.

[152] Таблица 9.

Если соблюдены условия для окончательного досрочного прекращения лечения (ниже):

Участник подлежит окончательному досрочному прекращению лечения

AST или ALT $> 3 \times \text{ULN}$ и INR $> 1,5 \times \text{ULN}$ (для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию) при отсутствии важных альтернативных причин повышения значений AST/ALT

ИЛИ

AST или ALT $> 3 \times \text{ULN}$ и TBL $> 2 \times \text{ULN}$ при отсутствии важных альтернативных причин повышения значений AST/ALT и/или TBL

Если условия не выполняются: Исключите другие причины^a

Если не удалось выявить какие-либо другие причины и нельзя исключить связь соторасиба с увеличением LFT, следуйте приведенным ниже рекомендациям:

Степень согласно СТСАЕ	Действие соторасиба	Медикаментозно е лечение	Проведение мониторинга и последующее наблюдение
Степень 2 для AST или ALT и ALP $\leq 8 \times$ ULN без клинических симптомов, соответствующих гепатиту (боль/болезненные ощущения в правом подреберье, лихорадка, тошнота, рвота и желтуха)	Продолжите	Рассмотрите возможность назначения стероидов ^b	Тщательно проводите мониторинг биохимических показателей функции печени
Степень 2 для AST или ALT с симптомами Или Степень 3 или 4 для AST или ALT Или $8 \times \text{ULN ALP}^d$	Первое появление	Начните введение стероидов ^b	Тщательно проводите мониторинг биохимических показателей функции печени Ожидайте уменьшения до исходного уровня или степени 1 и уменьшения или улучшения
	Приостановите		

			симптомов гепатита Заново начните при снижении уровня 1 дозы ^{с, е}
	Второе появление		Тщательно проводите мониторинг биохимических показателей функции печени Ожидайте уменьшения до исходного уровня или степени 1 и уменьшения или улучшения симптомов гепатита Возобновите при дополнительном снижении уровня 1 дозы <u>только с одобрения</u> <u>МЕДИЦИНСКОГО</u> <u>НАБЛЮДАТЕЛЯ</u> ^{с, е}
	Приостановите		
	Третье появление	НЕ ПРИМЕНИМО	
	Окончательно досрочно прекратите лечение соторасибом		

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; CTCAE=Общие терминологические критерии для нежелательных явлений; INR=международное нормализованное отношение; LFT=биохимический показатель функции печени; TBL=общий билирубин; ULN=верхняя граница нормы ^а Если увеличение уровня AST/ALT, вероятно, связано с применением альтернативного средства, прекратите воздействие этиологического фактора и дождитесь уменьшения до исходного уровня или степени 1, прежде чем возобновить прием соторасиба. ^б Например: преднизон в дозе от 0,25 мг/кг/сутки до 1,0 мг/кг/сутки или эквивалент, с последующим постепенным снижением дозы. ^с Тщательно проводите

мониторинг при повторном начале (например, ежедневно LFT x 2, затем еженедельно x 4). Доза соторасиба может быть увеличена после обсуждения с медицинским наблюдателем.^d Не существует ограничений на число повторных назначений соторасиба при изолированных повышениях уровней щелочной фосфатазы, которые уменьшаются до исходного уровня или степени 1.

^e Снижение дозы ниже 240 мг не допускается. Субъекты могут заново начать прием той же дозы без снижения дозы.

[153] Реакция гепатотоксичности: субъекты с аномальными лабораторными показателями функции печени (т. е. щелочной фосфатазы (ALP), аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), общего билирубина (TBL)) и/или международного нормализованного отношения (INR) и/или с признаками/симптомами гепатита (как описано ниже) могут соответствовать критериям приостановки или окончательного досрочного прекращения лечения соторасибом.

[154] Следующие правила завершения и/или приостановки применяются к субъектам, у которых не была выявлена другая причина изменений уровней печеночных биомаркеров (TBL, INR и трансаминаз). Важные альтернативные причины повышенных значений AST/ALT и/или TBL включают без ограничения: заболевания гепатобилиарного тракта; вирусный гепатит (например, гепатит A/B/C/D/E, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ветряная оспа, токсоплазмоз и парвовирус); правостороннюю сердечную недостаточность, гипотонию или любую причину гипоксии печени, вызывающую ишемию; воздействие гепатотоксичных средств/лекарственных средств или гепатотоксинов, включая растительные и пищевые добавки, растения и грибы; наследственные нарушения, вызывающие нарушение глюкуронидации (например, синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра), и лекарственные средства, которые ингибируют глюкуронидацию билирубина (например, индинавир, атазанавир); дефицит альфа-1-антитрипсина; алкогольный гепатит; аутоиммунный гепатит; болезнь Вильсона и гемохроматоз; неалкогольную жировую болезнь печени, включая стеатогепатит, и/или причины, не связанные с печенью (например, рабдомиолиз, гемолиз).

[155] Повторное назначение может быть рассмотрено, если обнаружена альтернативная причина нарушений печеночных показателей (ALT, AST, ALP) и/или повышенного уровня TBL и/или лабораторные отклонения уменьшаются до нормального или исходного уровня, как указано в таблице 10 ниже.

[156] Таблица 10.

Аналит	Временная приостановка	Окончательное досрочное прекращение
TBL	> 3 x ULN в любой момент времени	> 2 x ULN
INR	--	ИЛИ > 1,5 x (для субъектов, не получающих антикоагулянтную

	ИЛИ	терапии)
	> 5 x ULN в любой момент времени	И
	> 3 x ULN с клиническими признаками	При отсутствии важных
	или симптомами, которые	альтернативных причин
AST/ALT	соответствуют гепатиту (такими как	повышения значений AST/ALT
	боль/болезненные ощущения в правом	и/или TBL
	подреберье, лихорадка, тошнота, рвота	> 3x ULN (когда исходный
	и желтуха)	уровень был < ULN)
	ИЛИ	
ALP	> 8 x ULN в любой момент времени	--

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза;
 AST=аспартатаминотрансфераза; INR=международное нормализованное отношение;
 TBL=общий билирубин; ULN=верхняя граница нормы

Оценка посредством радиологической визуализации

[157] Степень заболевания оценивают посредством MRI/CT с контрастным усилением в соответствии с RECIST 1.1, как описано ниже. Чтобы снизить радиационное воздействие на субъектов, по возможности следует использовать CT при низкой дозе облучения.

[158] Скрининговые томограммы должны быть выполнены в пределах 28 суток до включения в исследование и применяются в качестве исходного уровня. Все последующие томограммы выполняют так же, как и при скрининге, с тем же контрастом, желательно на том же сканере. Радиологическая оценка должна включать MRI/CT грудной клетки, брюшной полости и таза, а также оценку всех других известных очагов локализации заболевания. Магнитно-резонансную томографию (MRI) головного мозга следует выполнять при наличии признаков или симптомов, указывающих на наличие метастаз в центральную нервную систему.

[159] При скрининге и для всех последующих оценок следует применять один и тот же метод визуализации, напряженность поля MRI, а также внутривенные и пероральные контрастные средства. Не следует применять контрастные средства, специфичные для MRI печени. Чтобы снизить потенциальные проблемы безопасности, рекомендуется использовать контрастные средства на основе макроциклического гадолиния в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья или, если они более строгие, следовать местным стандартам.

[160] Во время лечения и последующего наблюдения радиологической визуализации грудной клетки, живота, таза, а также всех других известных очагов локализации заболевания выполняют независимо от цикла лечения каждые 6 ± 1 недель для первых 8 оценок ответа, при этом первую томограмму после исходного уровня

проводят через 6 ± 1 недель после C1D1. После восьми 6-недельных оценок ответа радиологическую визуализацию и оценку опухоли выполняют каждые 12 ± 1 недель. Радиологическую визуализацию и оценку опухоли выполняют до прогрессирования заболевания или до прекращения применения исследуемого продукта, в зависимости от того, что наступит позднее. Визуализацию также можно выполнять чаще, если это клинически необходимо по усмотрению врача-управляющего. Радиографический ответ (полный ответ, частичный ответ) требует подтверждения повторной томограммой через по меньшей мере 4 недели после первого документирования ответа и может быть отложен до следующей плановой томографии, чтобы избежать ненужных процедур. Минимальный временной интервал для определения стабильного заболевания составляет более или равен 5 недель.

[161] Всем субъектам с метастазами в головной мозг необходимо провести MRI головного мозга в пределах 28 суток до приема первой дозы AMG 510. Впоследствии томографию головного мозга можно выполнять в любое время, если это клинически показано по решению врача-управляющего. Все томограммы головного мозга по протоколу должны представлять собой MRI, если MRI не противопоказана, а затем допускается СТ с контрастом.

[162] Оценку посредством радиологической визуализации во время визита ЕОТ следует выполнять только для субъектов, которые досрочно прекратили лечение по причине, отличной от прогрессирования заболевания в соответствии с рекомендациями RECIST 1.1.

[163] Определение ответа заболевания на клиническое ведение субъектов оценивают в клинических центрах в соответствии с RECIST 1.1.

Независимое централизованное подтверждение прогрессирования (COP)

[164] Когда исследователь идентифицирует рентгенологически подтвержденное прогрессирование в соответствии с RECIST v1.1, текущая визуализация, а также все изображения на сегодняшние сутки должны быть немедленно отправлены центральному поставщику услуг по анализу изображений. Как только все критические вопросы будут решены, центральный поставщик услуг по анализу изображений проведет независимое COP и предоставит исследовательскому центру и спонсору второе независимое мнение относительно того, достиг ли участник прогрессирующего заболевания в соответствии с RECIST v1.1. Это выполняется одним радиологом, который является отдельным от центральной группы радиологов, который читает изображения на предмет эффективности. Результаты независимого COP не обсуждаются с центральными экспертами по оценке эффективности и, таким образом, не влияют на определение ответа или прогрессирования центральными экспертами по оценке эффективности. Независимое COP используют только для предоставления второго мнения о наличии или отсутствии прогрессирующее заболевание в соответствии с RECIST v1.1 на текущий момент времени для PI центра, и никакие клинические данные субъектов не подлежат обсуждению.

[165] Если оценка радиологически подтвержденного прогрессирования

заболевания, проведенная центральным поставщиком услуг по анализу изображений, не подтверждает прогрессирование заболевания на данный момент, центральный поставщик услуг по анализу изображений может организовать конференцию, проводимую между этим одним радиологом и радиологом центра для анализа изображений участников в отношении определения подтверждения радиологически подтвержденного прогрессирования заболевания. PI центра принимает окончательные решения по лечению и ведению субъекта.

[166] Радиологически подтвержденное прогрессирование заболевания следует проверять централизованно до отмены применения исследуемого продукта, местного вмешательства, начала новой противораковой терапии или лечения после прогрессирования. Если нет никаких проблем безопасности и участник исследования клинически стабилен, этот участник должен продолжать принимать исследуемый продукт, пока продолжается централизованное подтверждение прогрессирования и до тех пор, пока не будет завершено подтверждение радиологическим образом подтвержденного прогрессирования заболевания.

Тестирование на KRAS G12C, PD1 и различные мутации

[167] Набор theascreen® KRAS RGQ PCR от QIAGEN представляет собой набор для качественного ПЦР-анализа в режиме реального времени, выполняемого на приборе Rotor-Gene Q MDx для выявления 7 соматических мутаций в онкогене KRAS человека с применением ДНК, выделенной из FFPE-ткани. Выявляемые мутации: G12A, G12D, G12R, G12C, G12S, G12V, G13D. Набор theascreen® KRAS RGQ PCR представляет собой исследовательское средство для диагностики *in vitro*, которое можно применять для тестирования субъектов с NSCLC и CRC на наличие мутации KRAS p.G12C. Набор Qiagen theascreen® KRAS RGQ PCR может быть одобрен в определенных областях.

[168] Тестирование на PDL1 проводится в центральных лабораториях с применением иммуногистохимического набора Dako PharmDx 22C3, одобренного FDA, в соответствии с инструкциями по применению.

Критерии оценки ответа при солидных опухолях версия 1.1 (RECIST 1.1)

[169] **Определения**

[170] Измеримые очаги поражения

[171] Измеримые опухолевые очаги поражения представляют собой неузловые очаги поражения с четкими границами, которые можно точно измерить в по меньшей мере 1 измерении с наибольшим диаметром более или равно 10 мм при сканировании СТ/MRI с толщиной среза не более 5 мм. Если толщина среза превышает 5 мм, минимальный размер измеримого очага поражения должен быть в два раза больше толщины среза.

[172] Узловые очаги поражения представляют собой лимфатические узлы, которые следует считать патологически увеличенными и измеримыми; лимфатический узел должен быть размером более или равно 15 мм по короткой оси при оценке посредством СТ/MRI (толщина среза при томографии рекомендуется не более 5 мм). На исходном

уровне и при дальнейшем наблюдении измеряется и отслеживается только короткая ось. Размер узла обычно указывается как два измерения в аксиальной плоскости. Меньшая из этих мер является короткой осью (перпендикулярна самой длинной оси).

[173] Облученные очаги поражения представляют собой опухолевые очаги поражения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергавшейся другой локорегионарной терапии, являются неизмеримыми, если до включения в исследование не было продемонстрировано прогрессирование в очаге поражения.

[174] Неизмеримые очаги поражения: все остальные очаги поражения, включая небольшие очаги поражения (наибольший диаметр менее 10 мм или патологические лимфатические узлы размером от более или равно 10 мм, но до менее 15 мм по короткой оси с толщиной среза на изображении СТ не более 5 мм), считаются неизмеримыми и характеризуются как не являющиеся очагами-мишенями.

[175] Другие примеры неизмеримых очагов поражения включают: очаги поражения при предшествующем местном лечении: опухолевые очаги поражения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергавшейся другой локорегионарной терапии, не следует считать измеримыми, если не было продемонстрировано прогрессирование в очаге поражения; очаги поражения, подвергнутые биопсии; категорически неизмеримыми являются кластеры небольших очагов поражения, очагов поражения костной ткани, воспалительных заболеваний молочной железы и лептоменингеальных заболеваний.

[176] Способы измерения

[177] Измерение очагов поражения. Наибольший диаметр выбранных очагов поражения следует измерять в той плоскости, в которой были получены изображения (аксиальная плоскость). Все измерения следует проводить и регистрировать в метрической системе счисления. Все исходные оценки следует выполнять как можно ближе к началу лечения и не более чем за 4 недели до суток 1 исследования.

[178] Способы оценки. Для определения характеристик каждого выявленного и зарегистрированного очага поражения на протяжении всего испытания следует применять один и тот же способ оценки и одну и ту же методику.

[179] СТ/ MRI. Для оценки всех очагов поражения следует применять СТ или MRI с контрастным усилением. Оптимальная визуализация и измерение метастазов при солидных опухолях требует последовательного введения (дозы и скорости) внутривенного контраста, а также расчета времени сканирования. СТ и MRI следует выполнять с использованием смежных срезов толщиной менее или равно 5 мм.

[180] Документирование на исходном уровне "очагов-мишеней" и "отличных от очагов-мишеней" очагов поражения

[181] Очаги-мишени. Все измеримые очаги поражения, максимум до двух (2) очагов поражения на орган и до пяти (5) очагов поражения в целом, репрезентативных для всех вовлеченных органов, должны быть идентифицированы как очаги-мишени, зарегистрированы и измерены на исходном уровне.

[182] Очаги-мишени следует выбирать на основе их размера (очаги поражения с наибольшим диаметром) и пригодности для точных повторных измерений.

[183] Патологические лимфатические узлы (с короткой осью более или равно 15 мм) могут быть идентифицированы как очаги-мишени. Все другие патологические узлы (узлы с короткой осью более или равно 10 мм, но менее 15 мм) следует считать отличными от очагов-мишеней.

[184] Сумма диаметров (наибольший для узловых очагов поражения, короткая ось для узловых очагов поражения) для всех очагов-мишеней рассчитывается и регистрируется как сумма диаметров на исходном уровне. Сумму диаметров на исходном уровне применяют в качестве эталона, с помощью которого определяют характеристики объективного ответа опухоли.

[185] Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней. Все другие очаги поражения (или очаги локализации заболевания), включая патологические лимфатические узлы, следует идентифицировать как очаги поражения, отличные от очагов-мишеней, и также регистрировать на исходном уровне. Измерения этих очагов поражения не требуются, и эти очаги поражения следует рассматривать на протяжении всего исследования как "присутствующие", "отсутствующие" или "однозначное прогрессирование". Кроме того, возможно регистрировать несколько очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, затрагивающих один и тот же орган, как один пункт в индивидуальной регистрационной карте (например, "множественное увеличение тазовых лимфатических узлов" или "множественные метастазы в печени").

[186] Критерии ответа

[187] Таблица 11. Оценка очагов-мишеней

* Полный ответ (CR):	Исчезновение всех очагов-мишеней. Любые патологические лимфатические узлы (не важно целевые или не целевые) должны характеризоваться снижением по короткой оси до менее 10 мм.
* Частичный ответ (PR):	По меньшей мере 30% уменьшение суммы диаметров очагов-мишеней, принимая в качестве эталона сумму диаметров на исходном уровне.
* Прогрессирующее заболевание (PD):	По меньшей мере относительное увеличение на 20% и абсолютное увеличение на 5 мм суммы диаметров очагов-мишеней, принимая в качестве эталона наименьшую сумму в исследовании, или появление 1 или более новых очагов поражения.
* Стабильное заболевание (SD)	Не наблюдается ни достаточного уменьшения размера для того, чтобы отнести к PR, ни достаточного увеличения для того, чтобы отнести к PD, принимая в

качестве эталона наименьшую сумму диаметров с момента начала лечения.

[188] Таблица 12. Оценка очагов поражения, отличных от очагов-мишеней

* Полный ответ (CR):	Исчезновение всех очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, и нормализация уровней опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологическими по размеру (короткая ось менее 10 мм).
* Неполный ответ/стабильное заболевание (SD)	Сохранение одного или нескольких очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, и/или поддержание уровней опухолевых маркеров выше границ нормы.
* Прогрессирующее заболевание (PD)	Однозначное прогрессирование существующих очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, и/или появление одного или нескольких новых очагов поражения. ¹

¹ Для достижения "однозначного прогрессирования" на основе нецелевого заболевания должен иметь место такой общий уровень существенного ухудшения нецелевого заболевания, что даже при наличии SD или PR целевого заболевания общая опухолевая нагрузка увеличилась настолько, что требует досрочного прекращения терапии. Умеренного "увеличения" размера 1 или нескольких очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, обычно является недостаточным, чтобы отнести к статусу однозначного прогрессирования.

[189] **Оценка общего ответа**

[190] Наилучшим общим ответом является лучший ответ, зарегистрированный с начала исследуемого лечения до окончания лечения или прогрессирования/рецидива заболевания (принимая в качестве эталона для PD наименьшие показатели, зарегистрированные с момента начала лечения).

[191] В целом, назначение наилучшего ответа субъекта зависит от результатов исследования как целевого, так и нецелевого заболевания, а также принимает во внимание появление новых очагов поражения.

[192] Таблица 13а. Ответ на момент времени: субъекты с целевым (+/- нецелевым) заболеванием

Очаги-мишени	Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней	Новые очаги поражения	Общий ответ
CR	CR	Нет	CR

CR	Не относящийся к CR/не относящийся к PD	Нет	PR
CR	Не оценено	Нет	PR
PR	Не относящийся к PD не все оценено	Нет	PR
SD	Не относящийся к PD не все оценено	Нет	SD
Не все оценено	Не относящийся к PD	Нет	NE
PD	Любые	Да или нет	PD
Любые	PD	Да или нет	PD

NE=не поддается оценке

[193] Таблица 13b. Ответ на момент времени: субъекты только с нецелевым заболеванием

Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней	Новые очаги поражения	Общий ответ
CR	Нет	CR
Не относящийся к CR/не относящийся к PD	Нет	Не относящийся к CR/не относящийся к PD ¹
Не все оценено	Нет	NE
Однозначное PD	Да или нет	PD
Любые	Да	PD

¹ "Не относящийся к CR/не относящийся к PD" предпочтительнее, чем "SD" для нецелевого заболевания, поскольку SD все чаще применяется в качестве конечной точки для оценки эффективности в некоторых испытаниях, поэтому не рекомендуется присваивать эту категорию, когда нет очагов поражения, которые можно измерить.

[194] Таблица 14. Общий ответ: требуется подтверждение полного ответа (CR) и частичного ответа (PR)

Общий ответ Первый момент времени	Общий ответ Второй момент времени	Наилучший общий ответ
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD или PR ¹
CR	SD	SD при условии соответствия минимальным критериям

		продолжительности SD, в противном случае PD
CR	PD	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае PD
CR	NE	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае PD
PR	NE	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае NE
NE	NE	NE

¹ Если CR действительно достигается в первый момент времени, то любое заболевание в последующий момент времени, даже если заболевание соответствует критериям PR относительно исходного уровня, делает заболевание PD в этот момент (поскольку заболевание должно было появиться снова после CR). Наилучший ответ будет зависеть от того, была ли соблюдена минимальная продолжительность SD. Однако иногда можно заявить о "CR", когда последующие томограммы предполагают, что небольшие поражения, вероятно, все еще присутствовали, и на самом деле у субъекта был PR, а не CR в первый момент времени. В таких обстоятельствах первоначальный CR следует заменить на PR, и наилучшим ответом будет PR.

[195] Специальные примечания по оценке ответов

[196] Узловые очаги поражения. Для лимфатических узлов, идентифицированных как очаги-мишени, всегда следует регистрировать фактические измерения по короткой оси, даже если при исследовании узлы регрессируют до размера менее 10 мм. Чтобы быть отнесенным к CR, каждый узел должен иметь короткую ось менее 10 мм, а НЕ

характеризоваться полным исчезновением. Измерения короткой оси узлового очага-мишени суммируются с измерениями наибольшего диаметра очага-мишени, чтобы создать сумму диаметров очага-мишени для конкретной оценки (момент времени).

[197] Очага-мишени, которые становятся "слишком малыми для измерения". Во время исследования для всех очагов поражения (узловых и неузловых), зарегистрированных на исходном уровне, должны регистрироваться их измерения при каждой последующей оценке. Если размер очага поражения становится менее 5 мм, точность измерения снижается. Таким образом, очаги поражения размером менее 5 мм считаются "слишком малыми для измерения" и не измеряются. При этом обозначении им присваивается размер по умолчанию, составляющий 5 мм. Не следует регистрировать размер очага поражения, составляющий менее 5 мм, за исключением случаев, когда очаг поражения полностью исчезает и для измерения можно зарегистрировать "0".

[198] Новые очаги поражения. Термин "новый очаг поражения" всегда относится к наличию нового изменения, которое определенно является опухолью. Новые изменения, которые могут быть только опухолью, но могут быть доброкачественными (инфекция, воспаление и т. д.), не отбираются в качестве новых очагов поражения до тех пор, пока эксперт не убедится, что они представляют собой опухоль.

[199] Если новый очаг поражения является сомнительным, например, из-за его небольшого размера, продолжение терапии и последующая оценка позволят выяснить, действительно ли он представляет собой новое заболевание. Если повторные томограммы подтвердят явное наличие нового очага поражения, то о прогрессировании следует заявить, применяя дату первоначальной томограммы.

[200] Очаг поражения, идентифицированный в ходе последующего исследования в анатомической области, которая не сканировалась на исходном уровне, считается новым очагом поражения и будет указывать на прогрессирование заболевания, независимо от любого ответа, который может наблюдаться в очагах-мишенях или очагах поражения, отличных от очагов-мишеней, присутствующих по сравнению с исходным уровнем.

[201] Субъектов с общим ухудшением состояния здоровья, требующих досрочного прекращения лечения без объективных доказательств прогрессирования заболевания на тот момент, следует классифицировать как имеющих "симптоматическое ухудшение". Следует приложить все усилия для документирования объективного прогрессирования с помощью дополнительной визуализационной оценки даже после досрочного прекращения лечения.

[202] В некоторых случаях может быть трудно отличить остаточное заболевание от рубца или нормальной ткани. Когда оценка полного ответа (CR) зависит от этого определения, рекомендуется дополнительно исследовать остаточный очаг поражения посредством позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET) или PET/компьютерной томографии (PET/CT), или, возможно, тонкоигольной аспирации/биопсии для подтверждения статуса CR.

[203] **Подтверждающее измерение/продолжительность ответа**

[204] Подтверждение ответа. В нерандомизированных испытаниях, где ответ является основной конечной точкой, требуется подтверждение PR и CR, чтобы гарантировать, что идентифицированные ответы не являются результатом ошибки измерения.

[205] Продолжительность общего ответа. Продолжительность общего ответа измеряется с момента первого достижения критериев измерения для CR/PR (в зависимости от того, что зарегистрировано первым) до первой даты объективного документирования рецидива или прогрессирующего заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

[206] Продолжительность стабильного заболевания. SD измеряется от начала лечения до момента достижения критериев прогрессирования заболевания, принимая в качестве эталона наименьшие показатели, зарегистрированные с момента начала лечения, или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

[207] Предварительные данные (21 февраля 2022 года).

[208] Ниже представлена таблица, суммирующая фармакокинетические (PK) данные после введения соторасиба (240 мг или 960 мг) в сутки 1 и сутки 8.

[209] Таблица 15.

Доза	Сутки	N	T _{max} (час)	C _{max} (мкг/мл)	auC _{0-24ч} (ч*мкг/мл)	t _{1/2,z} (ч)
240 мг	1	35	1,0 *1,0-24)	5,93 (7,78, 71%)	57,1 (81,6, 102%) ^a	5,74 (5,90, 24%) ^b
	8	29	4,0 (1,0-4,0)	4,76 (5,68, 63%)	36,3 (40,7, 53%) ^c	5,07 (5,20, 22%) ^d
960 мг	1	37	4,0 (1,0-4,0)	8,28 (10,2, 60%)	85 (107, 70%) ^e	5,59 (5,66, 27%) ^f
	8	30	4,0 (1,0-4,0)	5,54 (6,95, 68%)	50,3 (62,6, 65%) ^g	4,67 (4,75, 18%) ^h

^aN=33; ^bN=19; ^cN=27; ^dN=18; ^eN=36; ^fN=15; ^gN=29; ^hN=16;

Данные представлены как среднее геометрическое (среднее значение, CV%) для всех PK параметров, за исключением t_{max}, которое представлено как медиана (диапазон). Значения представлены с точностью до 3 значащих цифр, за исключением t_{max} и CV%, которые представлены в виде двух значащих цифр и ближайшего целого числа соответственно. t_{max}=время до достижения C_{max}; C_{max}=максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства; AUC_{0-24 ч}=площадь под кривой зависимости концентрации от времени для 0-24 ч после введения дозы; t_{1/2,z}=период полувыведения

[210] Вкратце, численно более высокие средние значения показателей воздействия (C_{max} и AUC_{0-24 ч}) наблюдались в сутки 1 и сутки 8 после приема 960 мг по сравнению с 240 мг. PK 960 мг соответствовала ожидаемым диапазонам показателей воздействия и

конечному периоду полувыведения. Показатели воздействия в сутки 8 были на 30-40% ниже, чем в сутки 1 как для введения доз, составляющих 240 мг, так и для введения доз, составляющих 960 мг, что соответствует ожидаемому профилю равновесного состояния.

[211] Кроме того, были проанализированы предварительные данные двух пациентов с аденокарциномой NSCLC (стадия IV), получавших лечение соторасибом в дозе 240 мг один раз в сутки. У одного пациента после 9 циклов лечения соторасибом в дозе 240 мг наблюдалось стабильное заболевание (SD) после циклов 3 и 5 и частичный ответ (PR) после циклов 7 и 9. У одного пациента после 9 циклов лечения наблюдался частичный ответ (PR) после циклов 3, 5 и 7, а после цикла 9 наблюдалось прогрессирование заболевания (PD) с новыми очагами поражения.

Пример 4. Протокол снижения дозы соторасиба

[212] Наиболее частые нежелательные явления при лечении соторасибом во время исследования фазы 2 включали лабораторные отклонения (больше или равно 10%), уменьшение количества лимфоцитов, уменьшение уровня гемоглобина, диарею, скелетно-мышечные боли, увеличение уровня аспартатаминотрансферазы, увеличение уровня аланинаминотрансферазы, уменьшение уровня кальция, увеличение уровня щелочной фосфатазы, увеличение содержания белка в моче, уменьшение уровня натрия, тошноту, утомляемость, уменьшение уровня альбумина, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, кашель, рвоту, запор, одышку и боль в животе.

[213] Таблица 16. Распространенные нежелательные явления во время исследования фазы 2

Нежелательное явление	Всех степеней (%)	Степень 3-4 (%)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея	42	5
Тошнота	26	1,0
Рвота	17	1,5
Запор	16	0,5
Боль в животе*	15	1,0
Гепатобилиарные нарушения		
Гепатотоксичность	25	12
Респираторные		
Кашель	20	1,5
Одышка	16	2,9
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Скелетно-мышечная боль	35	2,0
Артралгия	12	1,0
Общие нарушения и состояния в месте введения		

Утомляемость	25	2,0
Нарушения обмена веществ и питания		
Уменьшение аппетита	13	1,0
Инфекции и инвазии		
Пневмония	12	7
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сыпь	12	0
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	10	0

*Градация по стадиям определена согласно NCI CTCAE вер. 5.0; боль в животе включает боль как в верхней, так и в нижней части живота; гепатотоксичность включает: увеличение уровня аланинаминотрансферазы, увеличение уровня аспартатаминотрансферазы, увеличение уровня билирубина в крови, поражение печени, вызванное лекарственными средствами, гепатит, аномальные трансаминазы и увеличение уровней трансаминаз.

[214] Снижение дозы (с общей суточной дозы 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг) разрешалось при обнаружении определенных нежелательных явлений (например, гепатотоксичности, тошноты/рвоты, диареи, других нежелательных реакций). Уровни снижения дозы суммированы ниже в таблице 17.

[215] Таблица 17.

Уровень снижения дозы	Доза
Первое снижение дозы	480 мг в сутки
Второе снижение дозы	240 мг в сутки

[216] Таблица 18. Нежелательные реакции и ассоциированные с ними рекомендованные действия

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ	РЕКОМЕНДОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ		
	СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ПРИОСТАНОВИТЕ ДО ТЕХ ПОР, ПОКА:	ЗАНОВО НАЧНИТЕ ВВЕДЕНИЕ ДОЗЫ:*
Гепатотоксичность	Степень 2 для AST или ALT с симптомами или Степень 3-4 для AST	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на следующем более низком

	или ALT		уровне дозы
	AST или ALT > 3 x ULN и общий билирубин > 2 x ULN при отсутствии альтернативных причин	Окончательно досрочно прекратите лечение	N/A
Интерстициальное заболевание легких (ILD)/пневмонит	Любая степень	Приостановите лечение при подозрении на ILD/пневмонит Окончательно досрочно прекратите лечение, если ILD/пневмонит подтвержден	N/A
Тошнота или рвота, несмотря на соответствующую симптоматическую терапию (включая противорвотную терапию)	Степень 3-4	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на следующем более низком уровне дозы
Диарея, несмотря на соответствующую симптоматическую терапию (включая противодиарейную терапию)	Степень 3-4	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на следующем более низком уровне дозы
Другие нежелательные реакции	Степень 3-4	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше

[217] Из 427 субъектов, которые получали монотерапию соторасибом при любом типе опухоли и в любой дозе, у 56 субъектов (13,1%) наблюдалось снижение дозы, при

этом основная причина была связана с нежелательными явлениями (АЕ) (46 субъектов, 10,8%). См. таблицу 19 ниже.

[218] Таблица 19. Краткое описание снижения дозы соторасиба (набор для анализа безопасности)

	Любые типы опухолей, 180 мг QD натошак (n=6)	Любые типы опухолей, 360 мг QD натошак (n=27)	Любые типы опухолей, 720 мг QD натошак (n=11)	Любые типы опухолей, 960 мг QD натошак (n=339)	Любые типы опухолей, 480 мг BID после приема пищи (n=26)	Любые типы опухолей, 960 мг QD после приема пищи (n=18)	Всего, любые типы опухоли и любая доза (n=427)
Число субъектов с любым снижением дозы- n (%)	0 (0,0)	3 (11,1)	2 (18,2)	36 (13,6)	3 (11,5)	2 (11,1)	56 (13,1)
Основная(-ые) причина(-ы) снижения дозы							
Нежелательное явление	0 (0,0)	3 (11,1)	1 (9,1)	38 (11,2)	2 (7,7)	2 (11,1)	46 (10,8)
Несоблюдение	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
Ошибка введения дозы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,9)	1 (3,8)	0 (0,0)	4 (0,9)
По протоколу	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Изменение веса	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Решение PI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,7)
Другое	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (2,6)

[219] Из 56 субъектов, у которых было снижение дозы, 39 субъектов (69,6%) досрочно прекратили лечение соторасибом (таблица 20), а остальные 17 субъектов продолжили лечение на дату окончания сбора данных.

[220] Таблица 20. Положение и причина досрочного прекращения для субъектов с любым снижением дозы.

[illegible]

[221] Из 39 субъектов, которые досрочно прекратили лечение соторасибом, только у 12 субъектов (21,4%) причиной досрочного завершения лечения были АЕ, подтверждая, что большинству субъектов, которые получали модифицированную дозу соторасиба, не требовалось окончательное досрочное прекращение лечения соторасибом вследствие АЕ. Большинство из 39 субъектов, которые досрочно прекратили прием соторасиба после снижения дозы, сделали это вследствие прогрессирования заболевания (25 субъектов, 44,6%). Данные свидетельствуют о том, что неожиданно, учитывая нелинейные фармакокинетические свойства соторасиба, как показано в данном документе, снижение дозы улучшило индивидуальный профиль безопасности и могло продолжаться до низкой частоты досрочного прекращения приема соторасиба вследствие АЕ.

Пример 5. Противопоказание для совместного введения соторасиба со средствами, снижающими кислотность, в условиях натошак

[222] В это открытое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью включили 14 здоровых субъектов. Субъекты получали соторасиб в дозе 960 мг в сутки 1, омепразол в дозе 40 мг один раз в сутки в сутки с 4 по 8 и омепразол в дозе 40 мг, а затем соторасиб в дозе 960 мг в сутки 9. Все дозы вводили в условиях натошак. Образцы крови для РК соторасиба собирали до введения дозы и в течение 48 часов после введения дозы соторасиба. Параметры РК соторасиба в плазме крови оценивали с применением некомпартментных способов.

[223] Одновременное введение соторасиба с омепразолом замедляет время до достижения максимальной концентрации соторасиба в плазме крови ($t_{\max}$) на 0,75 часа. Средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) для соторасиба при совместном введении соторасиба с омепразолом был сходным с таковым при введении соторасиба отдельно. Среднее геометрическое значение $AUC_{\inf}$ соторасиба (площадь под кривой от момента времени ноль до бесконечности) и $C_{\max}$ (максимальная концентрация в плазме крови) после совместного введения соторасиба с омепразолом (17000 ч*нг/мл и 3100 нг/мл соответственно) были ниже по сравнению с введением соторасиба отдельно (29300 ч*нг/мл и 7200 нг/мл соответственно). Соторасиб был безопасен и хорошо переносился при совместном введении с омепразолом в дозе 40 мг или при отдельном введении у здоровых субъектов.

[224] Результаты указывали на то, что совместное введение соторасиба с омепразолом натошак уменьшало $AUC_{\inf}$ соторасиба на 42% и $C_{\max}$ на 57% по сравнению с введением соторасиба отдельно.

Пример 6 - Противопоказание для совместного введения соторасиба со средствами, снижающими кислотность, в условиях после приема пищи

[225] Это было открытое, перекрестное, одноцентровое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью с целью изучения стратегий смягчения воздействия средств, снижающих кислотность, на воздействие соторасиба. В данном исследовании оценивали РК соторасиба, вводимого отдельно и в комбинации с фамотидином или омепразолом, у здоровых мужчин и женщин (всего 14 субъектов) в условиях после приема

пищи. Субъекты получали однократную дозу соторасиба в сутки 1, вечернюю дозу фамотидина в сутки 3 (за 10 часов до введения соторасиба), однократную дозу соторасиба в сутки 4 с последующей еще одной дозой фамотидина через 2 часа, суточные дозы омепразола с суток 6 по сутки 10 и однократную дозу как омепразола, так и соторасиба в сутки 11. Все введения соторасиба происходили после потребления стандартной калорийной умеренно жирной пищи. Кровь отбирали в заранее определенные моменты времени для определения характеристик концентраций соторасиба в плазме крови. На протяжении всего исследования выполняли мониторинг безопасности и переносимости.

[226] Всего в исследовании приняли участие 15 здоровых субъектов (1 женщина и 13 мужчин). Тринадцать из 14 субъектов получили все виды лечения и завершили исследование.

[227] Отношения геометрических средних, рассчитанных методом наименьших квадратов AUC_{inf} и C_{max} соторасиба составляло 0,622 и 0,654 соответственно при сравнении соторасиба, вводимого совместно с фамотидином, и монотерапии соторасибом в условиях после приема пищи. Отношения геометрических средних, рассчитанных методом наименьших квадратов AUC_{inf} и C_{max} соторасиба составляло 0,430 и 0,349 соответственно при сравнении соторасиба, вводимого совместно с омепразолом, и монотерапии соторасибом. Дозы соторасиба, составляющие 960 мг, были безопасными и хорошо переносились при совместном введении с однократной дозой фамотидина, составляющей 40 мг, и после многократного ежесуточного введения доз омепразола, составляющих 40 мг, в условиях после приема пищи у здоровых субъектов.

[228] Таким образом, совместное введение однократной дозы фамотидина (антагониста H_2 -рецепторов) за 10 часов до и через 2 часа после однократной дозы соторасиба в условиях после приема пищи уменьшало C_{max} соторасиба на 35% и AUC на 38%. Кроме того, совместное введение повторных доз омепразола (PPI) и однократной дозы соторасиба уменьшало C_{max} соторасиба на 65% и AUC на 57% в условиях после приема пищи.

Пример 7. Противопоказание для совместного введения соторасиба с сильными индукторами CYP3A4.

[229] В это открытое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью включили 14 здоровых субъектов. Каждый субъект получал соторасиб в дозе, составляющей 960 мг, в сутки 1, 3 и 18 и рифампицин в дозе, составляющей 600 мг, в сутки 3 и сутки с 5 по 19. Образцы крови для РК соторасиба собирали до введения дозы и в течение 48 часов после введения дозы соторасиба. Параметры РК соторасиба в плазме крови оценивали с применением некомпартментных способов.

[230] Результаты

[231] Среднее геометрическое значение AUC_{inf} соторасиба (площадь под кривой от момента времени ноль до бесконечности) и C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) после совместного введения однократной дозы рифампицина с соторасибом (19600 ч*нг/мл и 5340 нг/мл соответственно) были аналогичны таковым при монотерапии

соторасибом (25600 ч*нг/мл и 6350 нг/мл соответственно). Среднее геометрическое значение AUC_{inf} и C_{max} соторасиба после совместного введения многократных доз рифампицина с соторасибом (12400 ч*нг/мл и 4110 нг/мл соответственно) были ниже по сравнению с таковыми при монотерапии соторасибом (25600 ч*нг/мл и 6350 нг/мл соответственно).

[232] Соторасиб был безопасен и хорошо переносился при совместном введении с рифампицином в дозе, составляющей 600 мг, или при отдельном введении у здоровых субъектов. Однократная доза рифампицина не оказала клинически значимого эффекта на РК соторасиба, указывая на то, что соторасиб не является субстратом OATP1B1. Многократные дозы рифампицина уменьшали AUC_{inf} соторасиба на 51% и C_{max} на 35%, указывая на то, что соторасиб является субстратом CYP3A4, что согласуется с данными *in vitro*.

Пример 8. Противопоказание для совместного введения соторасиба с субстратами CYP3A4.

[233] В этом открытом исследовании фазы 1 с фиксированной последовательностью включали 5 субъектов с NSCLC, ранее не подвергавшимся лечению, которые получали мидазолам однократно, перорально в дозе, составляющей 2 мг, отдельно в сутки 1, соторасиб перорально в дозе, составляющей 960 мг, в сутки с 1 по 14 и мидазолам однократно, перорально в дозе, составляющей 2 мг, примерно в то же время, что и соторасиб перорально в дозе, составляющей 960 мг, в сутки 15. Образцы крови для РК соторасиба собирали до введения дозы и в течение 48 часов после введения дозы соторасиба. Параметры РК соторасиба в плазме крови оценивали с применением некомпартментных способов.

[234] Данные РК мидазолама в плазме крови при однократной дозе получали у 5 субъектов, которые получали мидазолам отдельно и мидазолам при совместном введении с соторасибом после 14 суток многократного ежедневного введения доз соторасиба. Результаты указывали на то, что воздействие в отношении мидазолама уменьшалось при совместном введении с соторасибом после многократного ежедневного введения доз соторасиба. Совместное введение соторасиба с мидазоламом (чувствительным субстратом CYP3A4) уменьшало C_{max} мидазолама на 48% и AUV на 53%.

Пример 9. Противопоказание для совместного введения соторасиба с субстратами P-*gp*

[235] В это открытое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью включили 14 здоровых субъектов. Каждый субъект получал 0,5 мг дигоксина в сутки 1 и 960 мг соторасиба с последующим получением 0,5 мг дигоксина в сутки 7. Образцы крови для РК дигоксина собирали до введения дозы и в течение 144 часов после введения дозы дигоксина. Измерение образцов проводили с применением валидированных способов на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Параметры РК оценивали с применением некомпартментных способов. Выполняли мониторинг безопасности и переносимости на протяжении всего

исследования.

[236] Среднее время до достижения максимальной концентрации дигоксина в плазме крови ($t_{\max}$) и средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) были аналогичными после совместного введения дигоксина с соторасибом по сравнению с таковыми при монотерапии дигоксином. Среднее геометрическое значение $AUC_{\inf}$ дигоксина (площадь под кривой от момента времени ноль до бесконечности) после совместного введения дигоксина с соторасибом (40,3 ч*нг/мл) было аналогичным таковым при монотерапии дигоксином (33,2 ч*нг/мл). Среднее геометрическое значение $C_{\max}$ дигоксина (максимальная концентрация в плазме крови) после совместного введения дигоксина с соторасибом (3,64 нг/мл) было выше по сравнению с таковым при монотерапии дигоксином (1,90 нг/мл). Однократные дозы дигоксина, составляющие 0,5 мг, были безопасны и хорошо переносились при введении отдельно или при совместном введении с соторасибом в дозе, составляющей 960 мг.

[237] Результаты указывали на то, что совместное введение дигоксина с однократной дозой соторасиба повышало $AUC_{\inf}$ и $C_{\max}$ дигоксина на примерно 21% и 91% соответственно по сравнению с монотерапией дигоксином.

Литературные источники

- Albert et al. 2007 Nat. Methods 4:903-905
 Alizadeh et al. 1996 Nat. Genet. 14:457-460
 Beers and Nederlof, 2006 Breast Cancer Res. 8(3):210
 Bertone et al. 2006 Genome Res 16(2):271-281
 Canon, et al. Nature 2019, 575(7781), 217.
 Cerami, et al. Cancer Discov. 2012, 2(5), 401.
 Chung et al. 2004 Genome Res. 14(1):188-196
 Cully M, Downward J. SnapShot: Ras Signaling. Cell. 2008;133:1292.
 Dalma-Weiszhausz et al. 2006 Methods Enzymol. 410:3-28
 Eisenhauer, et al., Eur. J. Cancer, 2009 45:228-247
 Forshew et al., 2012 Sci Transl Med; 4:136ra68
 Gao, et al. Science Signaling 2013, 6(269), pl1.
 Haber and Velculescu, 2014 Cancer Discov., 4:650-61
 Hong, et al.. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 1207.
 Hughes et al. 2001 Nat. Biotechnol. 19(4):342-347
 Irizarry 2003 Nucleic Acids Res 31:e15
 Janes et al. Cell. 2018;172(3):578-589.
 Jasmine et al. 2012 PLoS One 7(2):e31968
 Kim et al. 2006 Carcinogenesis 27(3):392-404
 Kinde et al., 2011 Proc Natl Acad Sci USA; 108:9530-5
 Kumar et al. 2012 J. Pharm. Bioallied Sci. 4(1):21-26
 Laere et al. 2009 Methods Mol. Biol. 512:71-98
 Lanman, et al. J. Med. Chem. 2020, 63, 52.

- Lin et al. 2010 BMC Genomics 11:712
- Liu et al. 2017 Biosens Bioelectron 92:596-601
- Lodes et al. 2009 PLoS One 4(7):e6229
- Mackay et al. 2003 Oncogene 22:2680-2688
- Mao et al. 2007 Curr. Genomics 8(4):219-228
- McDonald et al. Cell. 2017;170(3):577-592.
- Michels et al. 2007 Genet. Med. 9:574-584
- Mockler and Ecker, 2005 Genomics 85(1):1-15
- Ostrem, et al. Nature. 2013;503:548-551.
- Ostrem and Shokat. Nature Rev Drug Discov. 2016;15(11):771-785.
- Patricelli et al. Cancer Discovery. 2016; 6:316-329.
- Pinkel et al. 2005 Nat. Genetics 37:S11-S17
- Simanshu et al. Cell. 2017;170:17-33.
- Thomas et al. 2005 Genome Res. 15(12):1831-1837
- Thompson et al., 2012 PLoS ONE, 7:e31597
- Wang et al. 2012 Cancer Genet 205(7-8):341-55
- Wei et al. 2008 Nucleic Acids Res 36(9):2926-2938
- Xie et al. Front Pharmacol. 2017; 8:823.
- Zubrod et al., J Chronic Disease, 1960 11:7-33

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соторасиба в общей суточной дозе, составляющей 240 мг, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS G12C.

2. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту соторасиба в начальной общей суточной дозе, составляющей 960 мг, и введение соторасиба в сниженной общей суточной дозе, составляющей 480 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на начальную общую суточную дозу, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS G12C.

3. Способ по п. 2, дополнительно включающий введение соторасиба во второй сниженной общей суточной дозе, составляющей 240 мг, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на сниженную общую суточную дозу.

4. Способ по п. 2 или п. 3, где нежелательное явление представляет собой повышение уровня одного или нескольких ферментов печени у пациента, где фермент печени представляет собой аланинаминотрансферазу (ALT) или аспартатаминотрансферазу (AST).

5. Способ по п. 4, где повышенный уровень ALT и/или AST составляет более 3 умножить на ULN, если исходный уровень был нормальным, более 3,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

6. Способ по любому из пп. 2-5, дополнительно включающий приостановку лечения пациента соторасибом до тех пор, пока уровни ALT и/или AST у пациента не улучшатся до степени 1 или до исходного уровня, перед введением сниженной общей суточной дозы соторасиба или второй сниженной общей суточной дозы соторасиба.

7. Способ по любому из пп. 2-6, включающий прекращение лечения соторасибом, когда уровни AST или ALT составляют более 3 умножить на ULN и уровень общего билирубина составляет более 2 умножить на ULN при отсутствии альтернативных причин.

8. Способ по любому из пп. 2-7, где нежелательное явление представляет собой диарею.

9. Способ по п. 8, дополнительно включающий приостановку лечения пациента соторасибом до тех пор, пока диарея у пациента не улучшится до степени 1 или до исходного уровня, перед введением сниженной общей суточной дозы соторасиба или второй сниженной общей суточной дозы соторасиба.

10. Способ по любому из пп. 2-9, где нежелательное явление представляет собой тошноту/рвоту.

11. Способ по п. 10, дополнительно включающий приостановку лечения пациента соторасибом до тех пор, пока тошнота/рвота у пациента не улучшится до степени 1 или до исходного уровня, перед введением сниженной общей суточной дозы соторасиба или второй сниженной общей суточной дозы соторасиба.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где соторасиб вводят один раз в сутки.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где соторасиб вводят перорально.
14. Способ по любому из пп. 1-13, где рак представляет собой солидную опухоль.
15. Способ по любому из пп. 1-14, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
16. Способ по п. 15, где рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого.
17. Способ по п. 16, где рак является местнораспространенным и неоперабельным.
18. Способ по любому из пп. 1-13, где рак представляет собой колоректальный рак.
19. Способ по любому из пп. 1-13, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.
20. Способ по любому из пп. 1-13, где рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелиодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.
21. Способ по любому из пп. 1-20, где пациента до начала терапии на основе соторасиба подвергли лечению по меньшей мере одним другим средством системной терапии рака.
22. Способ по п. 21, где пациента подвергли лечению по меньшей мере двумя другими средствами системной терапии рака.
23. Способ по п. 21 или п. 22, где по меньшей мере одно средство системной терапии рака выбрано из средства иммунотерапии на основе антитела к PD1, средства иммунотерапии на основе антитела к PDL1 и средства химиотерапии на основе платины.
24. Способ по п. 23, где пациента ранее подвергли лечению (i) средством терапии на основе антитела к PD1 или средством терапии на основе антитела к PDL1, если нет противопоказаний, или (ii) средством химиотерапии на основе платины и (iii) средством таргетной терапии против EGFR, ALK или ROS1, если рак также характеризовался мутацией в EGFR, ALK или ROS1.
25. Способ по п. 23, где пациента ранее подвергли лечению (i) средством терапии на основе антитела к PD1 или средством терапии на основе антитела к PDL1, если нет противопоказаний, и (ii) средством химиотерапии на основе платины, и (iii) средством таргетной терапии против EGFR, ALK или ROS1, если рак также характеризовался мутацией в EGFR, ALK или ROS1.
26. Способ по любому из пп. 1-25, где у пациента отсутствуют метастазы в головном мозге в пределах четырех недель после начала терапии на основе соторасиба.
27. Способ по любому из пп. 1-26, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий 0, 1 или 2.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере одного месяца.

29. Способ по любому из пп. 1-27, где пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере трех месяцев.

30. Способ по любому из пп. 1-27, где пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере шести месяцев.

31. Способ по любому из пп. 28-30, где у пациента наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) через 1, 3 или 6 месяцев терапии на основе соторасиба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

32. Способ по п. 31, где стабильное заболевание не характеризуется ни достаточным уменьшением размера для того, чтобы отнести к частичному ответу (PR), ни достаточным увеличением, чтобы отнести к прогрессирующему заболеванию (PD).

33. Способ по любому из пп. 28-31, где у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) через 1, 3 или 6 месяцев терапии на основе соторасиба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

34. Способ по п. 33, где частичный ответ представляет собой уменьшение на по меньшей мере 30% суммы диаметров очагов-мишеней.

35. Способ по любому из пп. 1-34, где у пациента наблюдается выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) в течение по меньшей мере 3 месяцев.

36. Способ по п. 35, где у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 6 месяцев.

37. Способ по любому из пп. 1-36, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим 1-49%.

38. Способ по любому из пп. 1-36, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим менее 1%.

39. Способ по любому из пп. 1-36, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PDL1, составляющим 50-100%.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где рак дополнительно предусматривает мутацию STK11.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где рак дополнительно предусматривает мутацию KEAP1.

42. Способ по любому из пп. 1-39 и п. 41, где рак дополнительно предусматривает STK11 дикого типа.

43. Способ по любому из пп. 1-40 и п. 42, где рак дополнительно предусматривает KEAP1 дикого типа.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где у пациента наблюдается гепатотоксичность, и способ дополнительно предусматривает введение пациенту стероида.

45. Способ по варианту осуществления 44, где стероид представляет собой преднизон в дозе, составляющей от 0,25 мг/кг/сутки до 1,0 мг/кг/сутки.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность.

47. Способ по п. 46, где средство, снижающее кислотность, представляет собой ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) или антацид местного действия.

48. Способ по п. 46 или п. 47, при условии, что пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность, соторасиб вводят за приблизительно 4 часа до антацида местного действия или через приблизительно 10 часов после него.

49. Способ по любому из пп. 46-48, где антацид местного действия представляет собой бикарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид алюминия или гидроксид магния.

50. Способ по любому из пп. 1-45, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью ингибитора протонной помпы (PPI) или антагониста H₂-рецепторов (H₂RA).

51. Способ по п. 47, где пациенту не вводят ингибитор протонной помпы или антагонист H₂-рецепторов в комбинации с соторасибом.

52. Способ по любому из п. 47 или пп. 50-51, где ингибитор протонной помпы представляет собой омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол или декслансопразол.

53. Способ по любому из п. 47 или пп. 50-51, где H₂RA представляет собой фамотидин, ранитидин, циметидин, низатидин, роксатидин или лафутидин.

54. Способ по любому из пп. 1-53, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью индуктора CYP3A4.

55. Способ по п. 54, где пациенту не вводят индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

56. Способ по п. 54 или п. 55, где индуктор CYP3A4 представляет собой барбитураты, бригатиниб, карбамазепин, клобазам, дабрафениб, эфавиренц, элаголикс, энзалутамид, эсликарбазепин, глюкокортикоиды, летермовир, лорлатиниб, модафинил, невирапин, оритаванцин, окскарбазепин, перампанел, фенobarбитал, фенитоин, пиоглитазон, рифабутин, рифампицин, телотристат и троглитазон.

57. Способ по п. 54, где пациенту не вводят сильный индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

58. Способ по п. 57, где сильный индуктор CYP3A4 представляет собой фенитоин или рифампицин.

59. Способ по любому из пп. 1-58, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата CYP3A4.

60. Способ по п. 59, где пациенту не вводят субстрат CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

61. Способ по п. 59 или п. 60, где субстрат CYP3A4 представляет собой абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, алектиниб, альфентанил, алпразолам, амитриптилин, амлодипин, апиксабан, апрепитант, арипипразол, астемизол, аторвастатин,

аванафил, акситиниб, боцепревир, бозутиниб, брекспипразол, бригаиниб, буспирон, Safergot, кофеин, карбамазепин, карипразин, церитиниб, церивастатин, хлорфенирамин, цилостазол, цизаприд, циталопрам, кларитромицин, клобазам, клопидогрел, кобиметиниб, кокаин, кодеин, колхицин, копанлисиб, кризотиниб, циклоспорин, дабрафениб, даклатасвир, дапсон, дефлазакорт, дексаметазон, декстрометорфан, диазепам, дилтиазем, доцетаксел, долутегравир, домперидон, доксепин, элаголикс, элбасвир/гразопревир, элиглулат, энзалутамид, эплеренон, эритромицин, эсциталопрам, эзомепразол, эстрадиол, фелодипин, фентанил, финастерид, флибансерин, Gleeeves, галоперидол, гидрокортизон, ибрутиниб, идеалалисиб, индакатерол, индинавир, иринотекан, изавуконазоний, ивабрадин, ивакафтор, лансопразол, ленватиниб, лерканидипин, лидокаин, линаглиптин, ловастатин, мацитентан, метадон, мидазолам, налдемедин, налоксегол, натеглинид, нелфинавир, нератиниб, нетупитант/палоносетрон, невирапин, нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, олапариб, омепразол, ондансетрон, осимертиниб, оспемифен, палбоциклиб, панобиностат, пантопразол, перампанел, пимавансерин, пимозид, помалидомид, понатиниб, прогестерон, пропранолол, кветиапин, хинидин, хинин, регорафениб, рибоциклиб, рилпивирин, рисперидон, ритонавир, ривароксабан, рофлумиласт, ролапитант, ромидепсин, руксолитиниб, салметерол, саквинавир, селексиаг, силденафил, симепревир, симвастатин, сиролимус, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, суворексант, такролимус (fk506), тамоксифен, тасимелтеон, таксол, телапревир, телитромицин, терфенадин, тестостерон, тикагрелор, тофацитиниб, толваптан, Torisel, трамадол, тразодон, валбеназин, вандетаниб, велпатасвир, вемурафениб, венетоклакс, венлафаксин, верапамил, вилазодон, винкристин, ворапаксар, вориконазол, залеплон и зипрасидон.

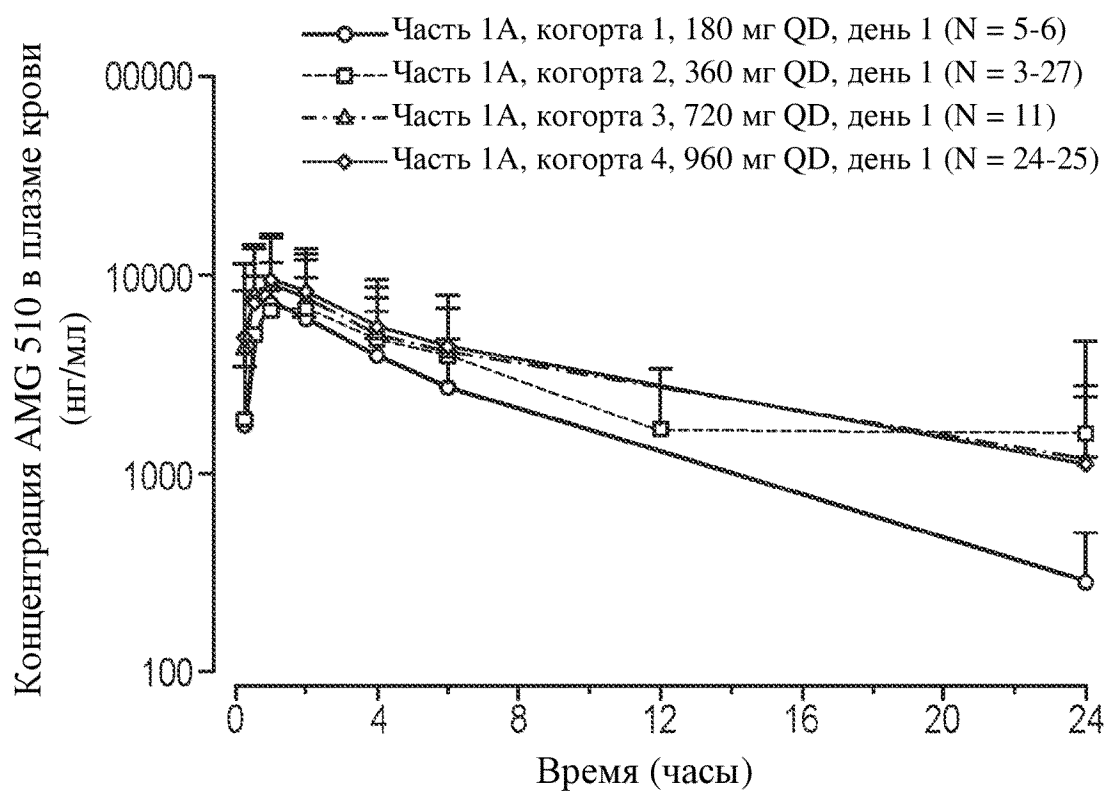
62. Способ по любому из пп. 1-61, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата Р-гликопротеина (Р-gr).

63. Способ по п. 62, где пациенту не вводят субстрат Р-gr в комбинации с соторасибом.

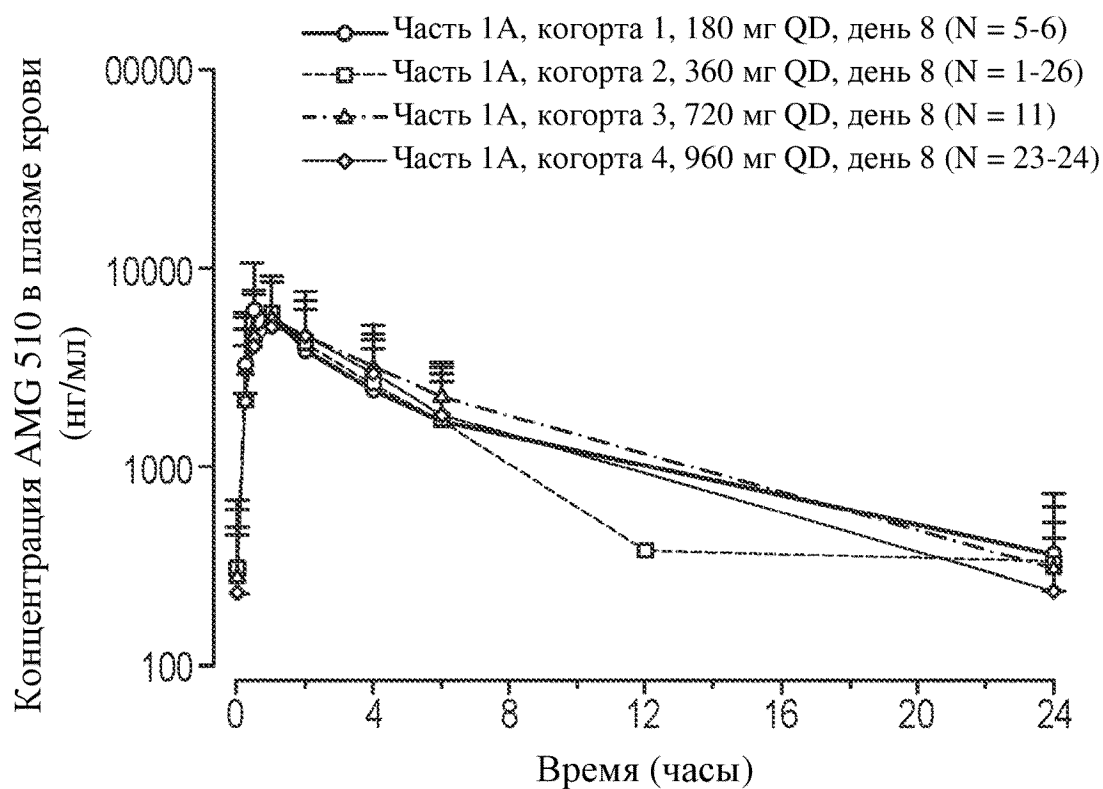
64. Способ по п. 57 или п. 58, где субстрат Р-gr представляет собой этексилат, дигоксин и фексофенадин.

По доверенности

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

