



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027184

(51)⁷ A61K 31/506; A61P 35/00; A61K
31/517; A61K 31/4439

(13) B

(21) 1-2015-00691

(22) 05/08/2013

(86) PCT/US2013/053619 05/08/2013

(87) WO 2014/025688 A1 13/02/2014

(30) 61/680,473 07/08/2012 US

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/05/2015 326A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) CAPONIGRO, Giordano (US); STUART, Darrin (CA); MOUTOUH-
DEPARSEVAL, Laure (FR).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA CHẤT ỨC CHẾ B-RAF, CHẤT ỨC CHẾ THỤ
THỂ CỦA YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG BIỂU BÌ (EGFR) VÀ TÙY Ý CHỨA CHẤT
ỨC CHẾ PI3K-ALPHA

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp chứa (a) chất ức chế B-Raf, (b) chất ức chế
thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR)
và tùy ý chứa (c) chất ức chế PI3K-Alpha.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới được phẩm kết hợp chứa chất ức chế B-Raf kinaza và chất ức chế thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal Growth Factor Receptor- EGFR còn được biết như là ErbB-1 hoặc HER-1) và tùy ý chứa chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI 3-kinaza hoặc PI3K) được sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến tăng sinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là một họ protein lớn, có vai trò chính trong việc điều hòa các quá trình khác nhau của tế bào và duy trì sự kiểm soát chức năng của tế bào. Sự bất thường trong hoạt tính của kinaza được quan sát thấy ở nhiều tình trạng bệnh bao gồm các rối loạn tăng sinh lành tính và ác tính cũng như các bệnh do sự hoạt hóa không chính xác của hệ miễn dịch và hệ thần kinh.

Họ protein Raf của serin/threonin kinaza gồm 3 đại diện: C-Raf (hoặc Raf-1), B-Raf và A-Raf. Các alen B-Raf hoạt hóa được xác định trong ~70% trường hợp bệnh u melanin, 40% trường hợp bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, 30% trường hợp bệnh ung thư buồng trứng độ thấp, và 10% trường hợp bệnh ung thư đại trực tràng. Hầu hết các đột biến của B-Raf được tìm thấy bên trong vùng kinaza, với tỷ lệ thay thế một axit amin (V600E) lên đến 80%. Protein B-Raf đột biến này hoạt hóa con đường Raf-MEK-ERK có thể thông qua việc gia tăng hoạt tính kinaza đối với MEK hoặc thông qua việc hoạt hóa C-Raf. Chất ức chế B-Raf có trong được phẩm kết hợp điều trị ức chế các quá trình của tế bào liên quan đến B-Raf kinaza bằng cách phong bế tăng tín hiệu trong các tế bào ung thư này và cuối cùng là cảm ứng sự ngưng trệ và/hoặc sự chết các tế bào này. Chất ức chế B-Raf có trong được phẩm kết hợp này là hữu dụng được mô tả khái quát và cụ thể công bố đơn quốc tế số WO2011/025927. Tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách tham khảo toàn bộ.

Có ba nhóm enzym PI3-kinaza (PI3K). Các enzym nhóm I gồm các heterodime có miền điều hòa (p85) và tiểu phần xúc tác (p110), trong số đó có 4 đồng phân:

p110 α , p110 β , p110 δ và p110 γ . Đồng phân α và β được biểu hiện phổ biến; dạng α được liên kết chủ yếu là ngược dòng với thụ thể tyrosin kinaza, trong khi dạng β có thể tạo ra tín hiệu từ thụ thể bắt cặp với protein G cũng như từ thụ thể tyrosin kinaza. Đồng phân δ và γ được biểu hiện chủ yếu trong các tế bào lympho và đóng vai trò quan trọng trong sự điều hòa các đáp ứng miễn dịch.

Sự gia tăng chức năng của sự truyền tín hiệu PI3K là phổ biến trong nhiều loại bệnh ung thư ở người và bao gồm sự bất hoạt gen kìm hãm khối u PTEN, đột biến gây khuếch đại/biểu hiện quá mức hoặc hoạt hóa một số thụ thể tyrosin kinaza (ví dụ, erbB3, erbB2, EGFR), khuếch đại vùng gen chứa AKT, khuếch đại PIK3CA (gen mã hóa cho p110 α) và đột biến trong p110 α . Gần đây, hơn 30% loại khối u rắn được phát hiện là chứa đột biến trên gen PIK3CA. Dựa trên tần số của các đột biến này, PIK3CA là một trong những gen đột biến phổ biến nhất được xác định trong các bệnh ung thư ở người. Chất ức chế PI3K hữu dụng trong phương pháp điều trị hiện nay, chất ức chế có hoạt tính ức chế đồng phân α của PI3-kinaza, đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2010/029082 được kết hợp vào đây bằng cách tham khảo.

EGFR là các thụ thể xuyên màng có trên màng tế bào. Các thụ thể này có thành phần gắn kết ngoại bào, thành phần xuyên màng và thành phần tyrosin có hoạt tính kinaza nội bào. EGFR đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát sự tăng trưởng của tế bào bình thường, sự chết theo chương trình và các chức năng khác của tế bào. Việc mất điều hòa của hoạt tính EGFR có thể dẫn đến sự hoạt hóa liên tục hoặc bất thường của các thụ thể này gây ra mất điều hòa sự phân chia tế bào.

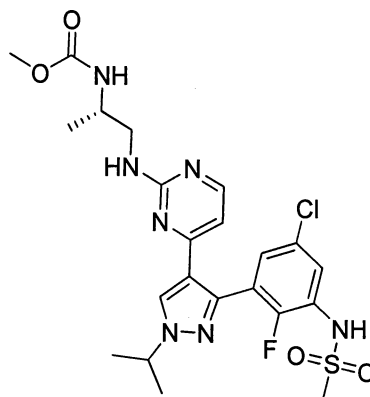
Chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chất ức chế này điển hình là các chất ức chế tyrosin kinaza phân tử nhỏ, như là erlotinib và gefitinib, hoặc kháng thể đơn dòng. Các kháng thể đơn dòng kháng EGFR, như là cetuximab và panitumumab, đặc biệt là chất ức chế EGFR hữu dụng để sử dụng trong sáng chế. Cetuximab, quy trình điều chế nó và việc sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến tăng sinh được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số 6,217,866. Panitumumab, quy trình điều chế nó và việc dùng để điều trị bệnh liên quan đến tăng sinh được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số 6,235,883, được kết hợp vào đây bằng cách tham khảo.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm kết hợp điều trị bệnh chứa: (a) chất ức chế B-Raf, (b) chất ức chế EGFR và, tùy ý, (c) chất ức chế PI3K, hữu dụng để dùng riêng lẻ, dùng đồng thời hoặc dùng tuần tự cho đối tượng cần được phẩm kết hợp này để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp chứa:

(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó (sau đây được gọi là Hợp chất (A)),

(b) chất ức chế EGFR, và, tùy ý,

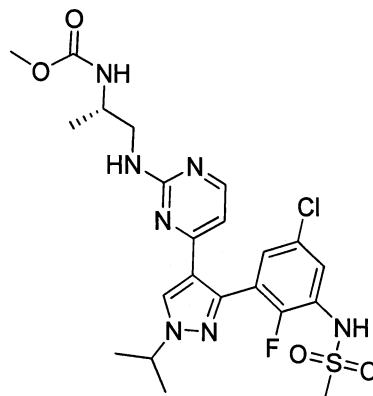
(c) chất ức chế PI3K.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp điều trị bệnh chứa: (a) chất ức chế B-Raf, (b) chất ức chế EGFR và, tùy ý, (c) chất ức chế PI3K, hữu dụng để dùng riêng lẻ, đồng thời hoặc tuần tự cho đối tượng cần được phẩm kết hợp này để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp điều trị bệnh chứa:

(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



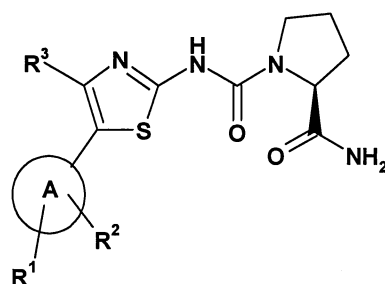
hoặc muối được dụng của nó (sau đây được gọi là “Hợp chất (A)”),

(b) chất ức chế EGFR, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K, đặc biệt là chất ức chế chọn lọc PI3K α .

Cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm kết hợp điều trị bệnh, trong đó chất ức chế EGFR là chất ức chế tyrosin kinaza, như là erlotinib hoặc gefitinib, đặc biệt là erlotinib, và đặc biệt trong đó chất ức chế EGFR này là kháng thể đơn dòng, ví dụ, cetuximab hoặc panitumumab, đặc biệt là cetuximab.

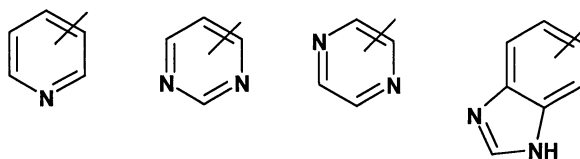
Chất ức chế PI3K đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Đặc biệt, chất ức chế PI3K tùy ý là chất ức chế chọn lọc PI3K- α là dẫn xuất của 2-carboxamit xycloamino ure được mô tả trong WO2010/029082, cụ thể là hợp chất có công thức (I):



(I),

trong đó:

A là heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm:



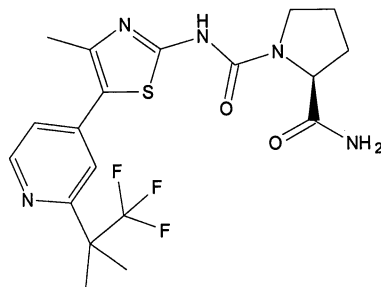
R^1 là một trong các phần tử thể sau đây: (1) C1-C7-alkyl không được thể hoặc được thể, tốt hơn là C1-C7-alkyl được thể, trong đó phần tử thể này được chọn độc lập từ một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến chín gốc sau đây: đoteri, flo, hoặc một đến hai gốc C3-C5-xycloalkyl sau đây; (2) C3-C5-xycloalkyl tùy ý được thể trong đó phần tử thể này được chọn độc lập từ một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến bốn gốc sau đây: đoteri, C1-C4-alkyl (tốt hơn là metyl), flo, xyano, aminocacbonyl; (3) phenyl tùy ý được thể trong đó phần tử thể này được chọn độc lập từ một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến hai gốc sau đây: đoteri, halo, xyano, C1-C7-alkyl, C1-C7-alkylamino, di(C1-C7-alkyl)amino, C1-C7-alkylaminocacbonyl, di(C1-C7-alkyl)aminocacbonyl, C1-C7-alkoxy; (4) amin tùy ý được thể mono- hoặc di-; trong đó phần tử thể đã nêu được chọn độc lập từ các gốc sau đây: đoteri, C1-C7-alkyl (các gốc này không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, flo, clo, hydroxy), phenylsulfonyl (không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều, tốt hơn là một, C1-C7-alkyl, C1-C7-alkoxy, di(C1-C7-alkyl)amino-C1-C7-alkoxy) (5) sulfonyl được thể; trong đó phần tử thể đã nêu được chọn độc lập từ các gốc sau đây: C1-C7-alkyl (không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, flo), pyrrolidino, (which is không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, hydroxy, oxo; cụ thể là một oxo) (6) flo, clo;

R_2 là hydro;

R_3 là (1) hydro, (2) flo, clo, (3) metyl tùy ý được thể, trong đó phần tử thể đã nêu được chọn độc lập từ một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến ba gốc sau đây: đoteri, flo, clo, dimetylamino.

Các gốc và ký tự được dùng trong định nghĩa của hợp chất có công thức I có nghĩa như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2010/029082.

Chất ức chế PI3K được ưu tiên là hợp chất được mô tả đặc biệt trong công bố đơn quốc tế số WO2010/029082. Chất ức chế chọn lọc PI3K- α rất được ưu tiên theo sáng chế là 2-amit 1-({4-metyl-5-[2-(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amit) của axit (S)-pyrrolidin-1,2-dicarboxylic hoặc muối được dụng của nó, có công thức:



(ở đây được gọi là “hợp chất (B)”).

Trong bản mô tả này, dược phẩm kết hợp hai thành phần chứa hợp chất (A) và chất ức chế EGFR, dược phẩm kết hợp ba thành phần chứa hợp chất (A), chất ức chế EGFR và chất ức chế PI3K có công thức I và đặc biệt hơn là dược phẩm kết hợp hai thành phần chứa hợp chất (A) và cetuximab và dược phẩm kết hợp ba thành phần chứa hợp chất (A), cetuximab và hợp chất (B) sẽ được gọi là dược phẩm kết hợp theo sáng chế.

Sáng chế đề cập cụ thể đến dược phẩm kết hợp theo sáng chế hữu dụng để dùng riêng lẻ, đồng thời hoặc tuần tự cho đối tượng cần dược phẩm kết hợp này để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm kết hợp theo sáng chế để sử dụng trong việc bào chế dược phẩm hoặc thuốc chữa bệnh để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh cho đối tượng cần điều trị bệnh.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm kết hợp theo sáng chế sử dụng trong việc bào chế dược phẩm hoặc thuốc chữa bệnh để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh.

Sáng chế còn đề xuất bao gói thương mại chứa dược phẩm kết hợp theo sáng chế như là chất điều trị, cùng với hướng dẫn sử dụng để dùng đồng thời, dùng riêng lẻ hoặc dùng tuần tự dược phẩm kết hợp này để trì hoãn sự tiến triển hoặc điều trị bệnh liên quan đến tăng sinh.

Trừ khi có chỉ định khác, các thuật ngữ thông thường được dùng ở đây, được xác định theo các ý nghĩa dưới đây:

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “chứa” và “bao gồm” được dùng ở đây được dùng với ý nghĩa kết thúc mở và ý nghĩa không bị giới hạn của chúng.

Thuật ngữ dạng số ít xác định và không xác định và các từ tương tự trong bản mô tả của sáng chế (đặc biệt là trong phần Yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là để chỉ cả dạng số ít và số nhiều, trừ khi có quy định khác hoặc đối lập rõ ràng với bản mô tả của sáng chế. Khi dạng số nhiều được dùng cho các hợp chất, các muối và tương tự, nó cũng được dùng cho một hợp chất, một muối, hoặc tương tự.

Thuật ngữ “ché phẩm kết hợp”, “được phẩm kết hợp điều trị bệnh” hoặc “được phẩm kết hợp”, như được sử dụng ở đây, là được phẩm kết hợp được cố định ở dạng một đơn vị liều lượng hoặc bộ kit gồm các phần để dùng kết hợp trong đó hợp chất (A) và hợp chất (B) có thể được dùng độc lập cùng lúc hoặc riêng lẻ trong các khoảng thời gian mà cho phép các chất kết hợp này thể hiện tác dụng phối hợp, ví dụ, tác dụng hiệp đồng.

Thuật ngữ “được phẩm” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ hỗn hợp hoặc dung dịch chứa ít nhất một chất điều trị để dùng cho đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người, để phòng ngừa hoặc điều trị một phần của bệnh hoặc tình trạng cụ thể gây ảnh hưởng đến động vật có vú này.

Thuật ngữ “được dụng” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ hợp chất, vật liệu, được phẩm kết hợp và/hoặc dạng liều, mà trong lĩnh vực này được đánh giá tốt về mặt y học, thích hợp để tiếp xúc với mô của đối tượng, ví dụ, động vật có vú hoặc người, không gây độc quá mức, không kích thích gây đáp ứng dị ứng và không có vấn đề biến chứng khác tương ứng với tỷ lệ hợp lý của lợi ích/nguy cơ.

Thuật ngữ “ché phẩm kết hợp” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ đặc biệt là “bộ kit gồm các phần” theo nghĩa là các chất kết hợp (a) và (b) như được xác định trên đây có thể được phân liều độc lập hoặc bằng việc sử dụng các được phẩm kết hợp cố định khác với lượng phân biệt của các chất cùng kết hợp (a) và (b), ví dụ, ở các thời điểm giống nhau hoặc khác nhau. Các phần của bộ kit này sau đó có thể, được dùng đồng thời hoặc dùng xen kẽ theo thứ tự thời gian, ở các thời điểm khác nhau và với khoảng thời gian giống hoặc khác nhau cho phần bất kì của bộ kit gồm các phần này. Tỷ lệ của lượng tổng số của chất cùng kết hợp (a) so với chất cùng kết hợp (b) được dùng trong được phẩm kết hợp này có thể được biến đổi, ví dụ, để đáp ứng nhu

cầu của một bộ phận quần thể bệnh nhân cần được điều trị hoặc nhu cầu của một cá thể bệnh nhân.

Thuật ngữ “dùng đồng thời” hoặc “dùng kết hợp” như được sử dụng ở đây được xác định là bao hàm việc dùng chất điều trị đã chọn cho một bệnh nhân riêng lẻ, và được dự định bao gồm trong phác đồ điều trị trong đó các chất này không nhất thiết phải dùng theo cùng một con đường dùng hoặc dùng cùng một lúc.

Thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” như được sử dụng ở đây bao gồm điều trị để làm dịu, làm giảm hoặc thuyên giảm ít nhất một triệu chứng ở đối tượng hoặc có tác dụng trì hoãn sự tiến triển của bệnh. Ví dụ, việc điều trị có thể là sự giảm bớt của một hoặc một số triệu chứng của rối loạn hoặc sự loại trừ hoàn toàn rối loạn, như là bệnh ung thư. Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “điều trị” cũng được dùng để chỉ sự ngăn chặn, trì hoãn sự khởi phát (ví dụ, giai đoạn trước biểu hiện lâm sàng của bệnh) và/hoặc làm giảm nguy cơ tiến triển hoặc xấu đi của bệnh. Thuật ngữ “bảo vệ” như được sử dụng ở đây có nghĩa là sự phòng ngừa, trì hoãn hoặc điều trị, hoặc tất cả, khi thích hợp, sự tiến triển hoặc sự dai dẳng hoặc sự trầm trọng thêm của bệnh ở đối tượng.

Thuật ngữ “hoạt động điều trị kết hợp” hoặc “tác động điều trị kết hợp” có nghĩa là các chất điều trị này có thể được dùng riêng lẻ (theo phương thức xen kẽ theo thứ tự thời gian, đặc biệt là theo trình tự cụ thể) trong các khoảng thời gian thích hợp cho chất điều trị này, với động vật máu nóng, đặc biệt là người, được điều trị, vẫn cho thấy sự tương tác (tốt hơn là hiệp đồng) (tác động điều trị kết hợp). Không kể những cách khác, đây là trường hợp có thể, xác định theo nồng độ máu, cho thấy rằng cả hai hợp chất đều có trong máu của người được điều trị bệnh ít nhất là trong các khoảng thời gian nhất định.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả dược lý” hoặc “lượng có hiệu quả về mặt lâm sàng” hoặc “lượng có hiệu quả điều trị bệnh” của dược phẩm kết hợp chứa chất điều trị là lượng đủ để tạo ra sự cải thiện có thể quan sát được qua các dấu hiệu lâm sàng cơ bản có thể quan sát được và các triệu chứng của rối loạn được điều trị bằng dược phẩm kết hợp này.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” như được sử dụng ở đây bao gồm động vật, có khả năng mắc hoặc chịu ảnh hưởng của bệnh ung thư hoặc rối loạn bất kỳ liên quan, trực tiếp hoặc gián tiếp đến, bệnh ung thư. Ví dụ về đối tượng bao gồm động vật có vú, ví dụ, người, chó, bò, ngựa, lợn, cừu, dê, mèo, chuột bạch, thỏ, chuột cống trắng và các động vật chuyển gen không phải người. Theo phương án được ưu tiên, đối tượng này là người, ví dụ, người mắc, có nguy cơ mắc, hoặc có thể có tiềm năng mắc các bệnh ung thư.

Thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” có nghĩa là trong vòng 10%, tốt hơn nêu trong vòng 5%, của một giá trị hoặc khoảng cho trước.

Hợp chất (A) và/hoặc hợp chất (B) có thể được dùng ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng.

“Muối được dùng”, như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, bao gồm muối của nhóm axit và nhóm bazơ, có thể có trong hợp chất theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể là bazơ trong tự nhiên có khả năng tạo ra nhiều muối khác nhau với axit vô cơ hoặc hữu cơ. Các axit này có thể được dùng để điều chế muối cộng axit được dùng của hợp chất (B) theo sáng chế là các muối dạng muối cộng axit không gây độc, ví dụ, muối chứa anion được dùng, như là muối axetat, benzoat, bromua, clorua, xitrat, fumarat, hydrobromua, hydroclorua, iodua, lactat, maleat, mandelat, nitrat, oxalat, salixylat, succinat, và tartrat.

Trừ khi có quy định khác, hoặc quy định rõ ràng trong bản mô tả, hoặc không nêu, việc tham chiếu đến chất điều trị hữu dụng trong dược phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm cả dạng bazơ tự do của hợp chất này, và tất cả các muối được dùng của hợp chất này.

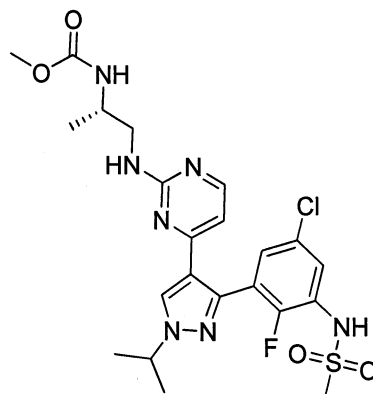
Đặc biệt sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh ở đối tượng cần điều trị bệnh. Theo phương án cụ thể theo sáng chế, dược phẩm kết hợp theo sáng chế được dùng để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh bao gồm việc cho đối tượng dùng liệu pháp kết hợp, bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất (A) và lượng có hiệu quả của chất ức chế EGFR, như là kháng thể đơn dòng ức chế EGFR, đặc biệt là, cetuximab hoặc panitumumab, đặc biệt là cetuximab. Tốt hơn là, các chất này được dùng ở liều

lượng có hiệu quả điều trị, trong đó khi kết hợp tạo ra tác dụng có lợi. Việc dùng có thể là riêng lẻ, đồng thời hoặc tuần tự.

Hơn nữa sáng chế còn đề cập đến được phẩm kết hợp theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh ở đối tượng cần điều trị bệnh. Theo phương án cụ thể theo sáng chế, được phẩm kết hợp theo sáng chế được dùng để điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh bao gồm việc dùng cho đối tượng liệu pháp kết hợp ba thành phần, chứa lượng có hiệu quả của hợp chất (A), lượng có hiệu quả của chất ức chế EGFR, như là kháng thể đơn dòng ức chế EGFR, đặc biệt là, cetuximab hoặc panitumumab, đặc biệt là cetuximab, và lượng có hiệu quả của chất ức chế chọn lọc PI3K- α , đặc biệt là hợp chất có công thức I, tốt hơn là hợp chất (B). Tốt hơn là, các chất này được dùng ở lượng có hiệu quả điều trị bệnh, trong đó khi kết hợp tạo ra tác dụng có lợi. Việc dùng có thể là riêng lẻ, đồng thời hoặc tuần tự.

Do đó sáng chế liên quan cụ thể nhất là đến được phẩm kết hợp chứa:

(a) chất ức chế B-Raf có công thức:

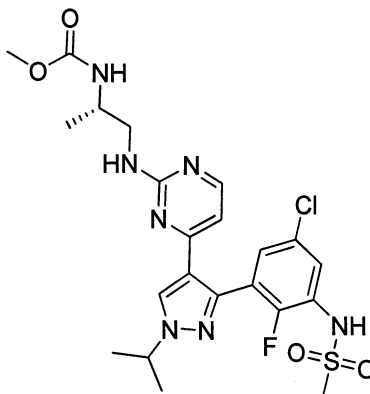


hoặc muối được dụng của nó, và

(b) chất ức chế EGFR là cetuximab.

Hơn nữa, sáng chế liên quan cụ thể đến được phẩm kết hợp ba thành phần chứa:

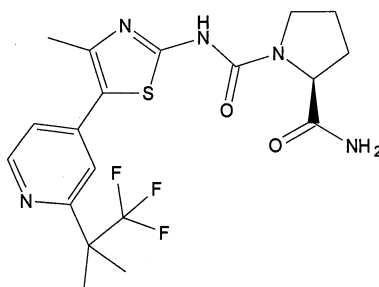
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR là cetuximab, và

(c) chất ức chế PI3K có công thức I, đặc biệt là chất ức chế PI3K có công thức:



Theo một phương án, bệnh liên quan đến tăng sinh là bệnh ung thư. Thuật ngữ “bệnh ung thư” như được sử dụng ở đây có nghĩa bao gồm một phổ rộng các loại khối u, bao gồm tất cả khối u rắn và bệnh lý huyết học ác tính. Ví dụ cho các khối u này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi khối u lành tính hoặc ác tính của não, phổi (đặc biệt là, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và tế bào không phải tế bào nhỏ), tế bào vảy, bàng quang, dạ dày, tụy, vú, đầu và cổ, thận, niệu quản, buồng trứng, tuyến tiền liệt, đại trực tràng, thực quản, tinh hoàn, cơ quan phụ khoa (ví dụ, sacôm tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, tử cung, cổ tử cung, âm đạo hoặc âm hộ), tuyến giáp, tuyến tụy, xương, da, u sắc tố, tử cung, buồng trứng, trực tràng, hậu môn, đại tràng, tinh hoàn, bệnh Hodgkin, thực quản, ruột non, hệ thống nội tiết (ví dụ, tuyến giáp, cận tuyến giáp, hoặc tuyến thượng thận), sacôm của mô mềm, niệu đạo, dương vật, bệnh bạch cầu, u lympho, u ở hệ thần kinh trung ương, sacôm, u tủy, u mật, u gan, u xơ thần kinh, bệnh

bạch cầu myeloid cấp tính (Acute Myelogenous Leukemia - AML), hội chứng loạn sản tủy (Myelodysplastic Syndromes - MDS), và sacôm Kaposi.

Theo một phương án khác theo sáng chế, bệnh liên quan đến tăng sinh này là u sắc tố, bệnh ung thư phổi (bao gồm bệnh ung thư tế bào không phải tế bào nhỏ (NSCLC)), bệnh ung thư đại trực tràng (Coorectal Cancer - CRC), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thận như là ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (Renal Cell Carcinoma - RCC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tử cung, bệnh bạch cầu myeloid cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh ung thư tuyến giáp, cụ thể là bệnh ung thư tuyến giáp dạng nhú, bệnh ung thư tụy, u xơ thần kinh hoặc ung thư biểu mô gan.

Theo một phương án khác theo sáng chế, bệnh liên quan đến tăng sinh này là khối u rắn. Thuật ngữ “khối u rắn” đặc biệt là để chỉ u sắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đại trực tràng, và đường tiêu hóa nói chung, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư phổi (bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư tế bào không phải tế bào nhỏ), bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt hoặc sacôm Kaposi. Dược phẩm kết hợp theo sáng chế ức chế sự tăng sinh của khối u rắn và cả khối u chứa dịch. Hơn nữa, phụ thuộc vào loại khối u và dược phẩm kết hợp cụ thể được dùng, sự giảm thể tích khối u có thể thu được. dược phẩm kết hợp theo sáng chế được bộc lộ ở đây cũng thích hợp để phòng ngừa sự di căn phát tán của khối u và sự tăng sinh hoặc phát triển của khối u vi di căn (micrometastase). dược phẩm kết hợp theo sáng chế được bộc lộ ở đây cũng thích hợp để điều trị cho bệnh nhân khó chẩn đoán, đặc biệt là bệnh nhân khó chẩn đoán này mắc bệnh di căn u sắc tố, đại trực tràng hoặc bệnh ung thư tụy.

Theo phương án khác, bệnh liên quan đến tăng sinh này là u sắc tố hoặc bệnh ung thư đại trực tràng, đặc biệt là bệnh ung thư đại trực tràng.

Dược phẩm kết hợp theo sáng chế cụ thể là hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư có biến đổi di truyền trong con đường truyền tín hiệu RAS/RAF/MEK như là, ví dụ, đột biến B-Raf hoặc sự khuếch đại của gen.

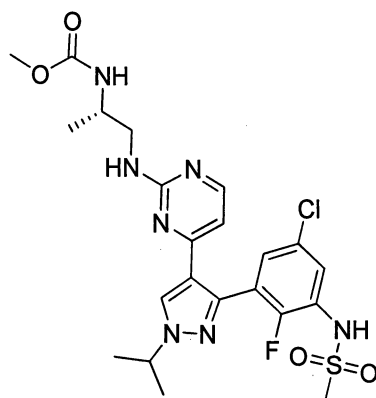
Theo một phương án quan trọng, bệnh ung thư để điều trị này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, ví dụ, bệnh ung thư đại trực tràng do đột biến B-Raf. Đặc biệt, đột

biến B-Raf này là đột biến V600, ví dụ, đột biến V600E, đột biến V600K hoặc đột biến V600G.

Do đó, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư đại trực tràng đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm kết hợp theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị bệnh này.

Cụ thể hơn, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư đại trực tràng đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm kết hợp chứa:

(a) chất ức chế B-Raf có công thức:

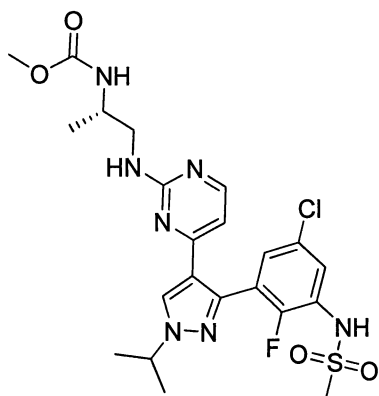


hoặc muối được dùng của nó, và

(b) chất ức chế EGFR là cetuximab.

Hơn nữa, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư đại trực tràng đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm kết hợp ba thành phần gồm:

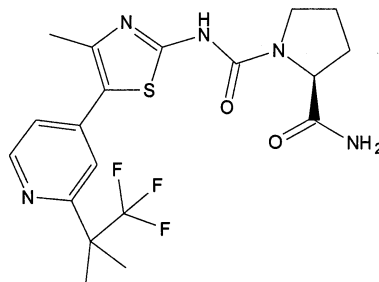
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR là cetuximab, và

(c) chất ức chế PI3K có công thức I, đặc biệt là chất ức chế PI3K có công thức:



Theo một trường hợp cụ thể của một trong những phương án này, đột biến B-Raf này là đột biến V600, ví dụ, đột biến V600E, đột biến V600K hoặc đột biến V600G.

Bản chất của bệnh liên quan đến tăng sinh này là đa yếu tố. Trong một số trường hợp nhất định, thuốc với các cơ chế hoạt động khác nhau có thể được kết hợp. Tuy nhiên, chỉ xem xét sự kết hợp bất kỳ của các chất điều trị có chế độ hoạt động khác nhau không nhất thiết dẫn đến các dược phẩm kết hợp với tác dụng có lợi.

Việc dùng dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể tạo ra không chỉ tác dụng có lợi, ví dụ, tác dụng điều trị hiệp đồng, ví dụ, về vấn đề làm thuyên giảm, trì hoãn sự tiến triển hoặc ức chế các triệu chứng này, mà còn có các tác dụng có lợi đáng ngạc nhiên, ví dụ, ít tác dụng phụ hơn, có tác dụng lâu dài hơn, tăng cường chất lượng cuộc sống hoặc giảm tình trạng bệnh, so với liệu pháp một thành phần chỉ áp dụng một dược chất điều trị dùng trong dược phẩm kết hợp theo sáng chế.

Một lợi ích khác nữa là liều lượng thấp hơn của chất điều trị của dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được dùng, ví dụ, liều dùng cần thiết không chỉ thường nhỏ hơn, mà còn được dùng ít thường xuyên hơn, hoặc có thể được dùng để làm giảm tác động của tác dụng phụ được quan sát thấy so với dùng riêng chất kết hợp. Điều này theo như mong muốn và nhu cầu của bệnh nhân cần được điều trị bệnh.

Mô hình thử nghiệm được thiết lập đã cho thấy kết quả dược phẩm kết hợp theo sáng chế tạo ra các tác dụng có lợi như được mô tả trên đây. Người có hiểu biết trong

lĩnh vực này hoàn toàn có khả năng chọn ra mô hình thử nghiệm thích hợp để chứng minh các tác dụng có lợi này. Tác động dược lý của dược phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được chứng minh bằng, ví dụ, nghiên cứu lâm sàng hoặc mô hình động vật về cơ bản là như được mô tả sau đây.

Việc xác định sự tương tác hiệp đồng giữa một hoặc nhiều thành phần, khoảng tối ưu cho tác dụng và khoảng liều lượng tuyệt đối của mỗi thành phần cho tác dụng này có thể được tính toán rõ ràng bằng việc dùng các thành phần này trên các khoảng tỷ lệ khối lượng/khối lượng (w/w) khác nhau và dùng cho các bệnh nhân cần được điều trị bệnh. Đối với người, sự phức tạp và chi phí cao để thực hiện các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân có thể khiến cho việc dùng các dạng thử nghiệm này như là mô hình chủ yếu cho tính hiệp đồng là không thực tế. Tuy nhiên, từ việc quan sát của tính hiệp đồng trong một loài có thể dự đoán về tác dụng ở các loài và mô hình động vật hiện có khác, như được mô tả ở đây, để đo tác dụng hiệp đồng và kết quả của các nghiên cứu này cũng có thể được dùng để dự đoán khoảng tỷ lệ liều lượng và liều lượng tuyệt đối và nồng độ tương bào được yêu cầu trong các loài khác bằng việc áp dụng các phương pháp dược động học/ dược lực học. Sự tương quan đã được xác định giữa mô hình khối u và các tác động nhìn thấy được ở người gợi ý rằng tính hiệp đồng ở động vật có thể được chứng minh, ví dụ, dùng mô hình ghép ngoại lai hoặc các dòng tế bào thích hợp.

Hợp chất (A) thường được dùng qua đường miệng ở liều lượng trong khoảng từ 10mg đến 1000mg/ngày, ví dụ, từ 50mg đến 450mg/ngày, hoặc từ 100mg đến 400mg/ngày. Liều hàng ngày có thể được dùng theo lịch một lần một ngày (qd) hoặc hai lần một ngày (bid).

Thông tin chỉ định cho dòng sản phẩm ERBUTUX® của cetuximab hướng dẫn rằng nó ban đầu được dùng ở liều lượng 400mg/m² dùng qua đường truyền tĩnh mạch trong 120 phút sau đó liều lượng hàng tuần là 250mg/m² dùng qua đường truyền tĩnh mạch trong 60 phút. Cetuximab được dùng theo như thông tin chỉ định khi được dùng trong dược phẩm kết hợp theo sáng chế. Tuy nhiên, cũng có thể giảm liều lượng. Do đó, theo sáng chế, cetuximab ban đầu được dùng ở liều lượng từ khoảng từ 200 đến 400mg/m² sau đó liều lượng hàng tuần là từ từ 125 đến 250mg/m².

Hợp chất (B) thường được dùng qua đường miệng ở liều lượng trong khoảng từ 30mg đến 450mg/ngày, ví dụ, từ 100 đến 400mg/ngày. Liều hàng hàng có thể được dùng theo lịch trình một lần một ngày (qd) hoặc hai lần (bid) một ngày.

Một mục đích của sáng chế này là đề xuất được phẩm, chứa được phẩm kết hợp theo sáng chế mà có hiệu quả điều trị bệnh kết hợp chống lại bệnh liên quan đến tăng sinh. Trong chế phẩm này, các chất kết hợp hợp chất (A) và/hoặc hợp chất (B) có thể được dùng ở dạng bào chế đơn hoặc dạng liều đơn vị, dùng đồng thời nhưng riêng lẻ, hoặc dùng tuần tự theo con đường thích hợp bất kỳ. Tốt hơn là, các dạng liều dùng qua đường miệng của hợp chất (A) và hợp chất (B) được dùng đồng thời nhưng riêng lẻ.

Kháng thể đơn dòng ức chế EGFR thường được dùng tách riêng theo đường truyền tĩnh mạch, tốt hơn là lịch trình một tuần một lần với chất ức chế EGFR này là cetuximab.

Theo một phương án, sáng chế cũng đề cập đến được phẩm kết hợp theo sáng chế để dùng trong việc bào chế được phẩm hoặc thuốc cho việc điều trị hoặc phòng bệnh liên quan đến tăng sinh cho đối tượng cần được điều trị bệnh.

Các chất kết hợp độc lập của được phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ vào các thời gian khác nhau trong suốt kỳ điều trị hoặc dùng đồng thời ở dạng được phẩm kết hợp chia nhỏ hoặc dạng được phẩm kết hợp đơn lẻ. Do đó, cần được hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các phác đồ điều trị đồng thời hoặc xen kẽ và thuật ngữ “dùng” được hiểu tùy theo.

Liều có hiệu quả của các chất kết hợp được dùng trong được phẩm kết hợp theo sáng chế có thể khác nhau phụ thuộc vào hợp chất hoặc được phẩm cụ thể được dùng, mô hình sử dụng, tình trạng được điều trị bệnh, và mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị bệnh. Do đó, liều dùng chỉ định của được phẩm kết hợp theo sáng chế được chọn dựa trên các yếu tố bao gồm con đường dùng và chức năng thận và gan của bệnh nhân. Bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ điều trị với hiểu biết thông thường có thể dễ dàng xác định và kê đơn lượng có hiệu quả của chất điều trị được yêu cầu để làm thuyên giảm, chống lại hoặc làm chậm sự tiến triển của tình trạng bệnh.

Các tỷ lệ tối ưu, liều dùng riêng rẽ và kết hợp, và nồng độ của các chất kết hợp (a) và (b) của được phẩm kết hợp theo sáng chế mà tạo ra hiệu quả mà không gây độc

được dựa trên động học khả dụng của các chất điều trị này tới vị trí đích, và được xác định dùng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Liều có hiệu quả của các chất kết hợp có thể yêu cầu việc dùng thường xuyên một trong số (các) hợp chất so với (các) hợp chất khác trong dược phẩm kết hợp này. Do đó, để tạo ra liều lượng thích hợp tương ứng cho phép, sản phẩm được đóng gói có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều dùng chứa dược phẩm kết hợp của các hợp chất, và một hoặc nhiều dạng liều dùng chứa một dược phẩm kết hợp của các hợp chất, nhưng không chứa (các) hợp chất khác của dược phẩm kết hợp này.

Khi không có quy định khác, trong trường hợp các chất kết hợp được dùng trong dược phẩm kết hợp theo sáng chế, được dùng ở dạng thương mại dưới dạng thuốc đơn lẻ, liều dùng của chúng và chế độ dùng có thể là tùy theo thông tin được cung cấp trên bao bì của thuốc thương mại tương ứng.

Liều tối ưu của mỗi chất cùng kết hợp để điều trị bệnh liên quan đến tăng sinh có thể được xác định theo kinh nghiệm cho mỗi cá thể bệnh nhân dùng các phương pháp đã biết và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, mức độ tiến triển của bệnh, độ tuổi, trong lượng cơ thể, sức khỏe tổng thể, giới tính và chế độ dinh dưỡng của cá thể này; thời gian dùng và đường dùng; và các thuốc khác mà cá thể này đang sử dụng. Liều tối ưu có thể được xác định bằng thử nghiệm thông thường và các quy trình được biết rõ trong lĩnh vực này.

Lượng của mỗi chất cùng kết hợp mà có thể được kết hợp với các chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ khác nhau phụ thuộc vào cá thể được điều trị bệnh và chế độ dùng cụ thể. Theo một số phương án, dạng liều đơn vị chứa dược phẩm kết hợp các chất như được mô tả ở đây sẽ chứa lượng mỗi chất của dược phẩm kết hợp này thường được dùng khi các chất này được dùng riêng lẻ.

Tần suất sử dụng liều có thể thay đổi phụ thuộc vào hợp chất được dùng và tình trạng cụ thể được điều trị bệnh hoặc phòng bệnh. Thông thường, bệnh nhân có thể được theo dõi hiệu quả điều trị bằng cách dùng các thử nghiệm thích hợp cho tình trạng được điều trị bệnh hoặc phòng bệnh, là việc được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng mắc bệnh liên quan đến tăng sinh gồm việc cho đối tượng này dùng dược phẩm kết hợp theo sáng chế với

lượng mà tạo ra hiệu quả điều trị kết hợp chống lại bệnh liên quan đến tăng sinh. Đặc biệt, bệnh liên quan đến tăng sinh được điều trị bằng dược phẩm kết hợp theo sáng chế là bệnh ung thư đại trực tràng, cụ thể là bệnh ung thư đại trực tràng do đột biến B-Raf, ví dụ, bệnh ung thư đại trực tràng do đột biến B-Raf V600. Ngoài ra, việc điều trị này có thể bao gồm việc phẫu thuật hoặc liệu pháp phóng xạ.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm kết hợp nêu trên để dùng trong việc điều trị bệnh liên quan đến tăng sinh, cụ thể là bệnh ung thư, đặc biệt bệnh ung thư đại trực tràng do đột biến B-Raf, như là bệnh ung thư đại trực tràng do đột biến B-Raf V600.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất gói thương mại chứa dược phẩm kết hợp theo sáng chế làm chất điều trị, cùng với các hướng dẫn để dùng sản phẩm này đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự để trì hoãn sự tiến triển hoặc điều trị bệnh liên quan đến tăng sinh cho đối tượng cần được điều trị bệnh.

Các ví dụ thực hiện sáng chế sau đây chỉ nhằm minh họa phần mô tả sáng chế nêu trên, không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế theo phương thức bất kỳ. Các tác dụng có lợi của dược phẩm kết hợp theo sáng chế cũng có thể được xác định bằng các mô hình thử nghiệm khác được biết rõ bởi những người có hiểu biết trong lĩnh vực có liên quan.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Đây là thử nghiệm thang liều pha Ib đa trung tâm, không mù, và thử nghiệm ngẫu nhiên pha II với sự tham gia của 124 bệnh nhân mắc bệnh ung thư đại trực tràng do đột biến B-Raf di căn (mCRC).

Mục đích của pha Ib (n~24) là để xác định liều dung nạp tối đa (maximum tolerated dose -MTD) và/hoặc pha hai liều lượng đề nghị (recommended phase two dose -RP2D) của hợp chất (A) trong dược phẩm kết hợp có cetuximab (dược phẩm kết hợp hai thành phần) và MTD và/hoặc RP2D của hợp chất (A) trong dược phẩm kết hợp có hợp chất (B) và cetuximab (dược phẩm kết hợp ba thành phần). Giai đoạn đầu tiên của thử nghiệm thang liều, các đoàn hệ (Cohort) bệnh nhân được điều trị bằng dược phẩm kết hợp hai thành phần cho đến khi MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp

hai thành phần được xác định. Sau đó, các đoàn hệ bệnh nhân được điều trị bằng được phẩm kết hợp ba thành phần trong suốt giai đoạn thứ hai của thử nghiệm thang liều cho đến khi MTD/RP2D của được phẩm kết hợp ba thành phần được xác định.

Pha II (n~100) đánh giá hiệu quả lâm sàng của được phẩm kết hợp hai thành phần và được phẩm kết hợp ba thành phần và hơn nữa đánh giá tính an toàn của được phẩm này. Việc điều trị sẽ được dùng trong các chu kỳ 28 ngày cho đến khi bệnh diễn tiến nặng, độc tính không thể chấp nhận, rút lại thỏa thuận thử nghiệm, hoặc chết.

Sự đáp ứng của khối u sẽ được đánh giá cục bộ bởi nghiên cứu viên theo hướng dẫn dựa trên RECIST phiên bản 1.1. Mỗi bệnh nhân sẽ được đánh giá tất cả các vị trí tiềm năng của các tổn thương khối u ở giai đoạn sàng lọc/trước tác động và mỗi 6 tuần sau khi bắt đầu điều trị nghiên cứu cho đến khi bệnh diễn tiến nặng. Các đánh giá hình ảnh giai ở đoạn Sàng lọc/trước tác động có thể được thực hiện trong vòng 21 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị. Các đánh giá khối u trong nghiên cứu mở có khung thời gian là ± 7 ngày, ngoại trừ lần đánh giá khối u đầu tiên sau giai đoạn trước tác động. Việc đánh giá khối u lần đầu tiên sau giai đoạn trước tác động có thể được thực hiện sau khi bắt đầu điều trị 6 tuần (khung thời gian cho phép là +7 ngày). Đây là sự đánh giá khối u khi Kết thúc Điều trị thử nghiệm (± 3 ngày) nếu bệnh nhân này không tiếp tục bởi lý do bất kỳ không phải do diễn tiến bệnh nặng và sự đánh giá khối u cuối cùng được thực hiện > 21 ngày trước ngày này. Các bệnh nhân tham gia pha II phần của nghiên cứu này, nếu không tiếp tục điều trị nghiên cứu bởi lý do bất kỳ không phải do bệnh diễn tiến nặng, có thể được theo dõi hàng tháng bằng điện thoại và trải qua các đánh giá khối u mỗi 6 tuần (± 7 ngày) cho đến khi diễn tiến bệnh nặng hoặc bắt đầu liệu pháp chống ung thư tiếp đó, hoặc chết, bất kỳ điều nào trong các điều trên xảy ra trước.

Tiền sàng lọc phân tử

Để tham gia vào pha sàng lọc của nghiên cứu này, các bệnh nhân phải có báo cáo bằng văn bản về tình trạng KRAS kiểu dại (wild-type) và đột biến BRAF V600, mà sẽ thu tại mẫu sinh thiết khối u mới (được ưu tiên) hoặc mẫu khối u sẵn có được lưu giữ trong thời gian gần nhất. Thỏa thuận tham gia thử nghiệm tiền sàng lọc phân tử này phải được ký trước quy trình tiền sàng lọc phân tử liên quan đến nghiên cứu bất kỳ

(không áp dụng nếu tình trạng đột biến này đã được đánh giá bên ngoài của nghiên cứu).

Giai đoạn điều trị

Giai đoạn điều trị này sẽ bắt đầu vào chu kỳ 1 ngày 1. Trong suốt pha II, điều trị nghiên cứu có thể được bắt đầu ≤ 1 tuần sau quá trình lựa chọn ngẫu nhiên. Các điều trị nghiên cứu sẽ được dùng trong suốt các chu kỳ 28 ngày và sẽ tiếp tục cho đến khi bệnh diễn tiến nặng, độc tính không thể chấp nhận, thu hồi thỏa thuận thử nghiệm, hoặc chết.

Kết thúc điều trị (End of treatment-EOT)

Thăm khám EOT diễn ra trong vòng 14 ngày sau khi dùng lần cuối thuốc điều trị nghiên cứu (Mục 7.1.5). Tất cả bệnh nhân tham gia thử nghiệm phải hoàn thành việc thăm khám này kể cả nếu họ phải ngưng sử dụng sớm.

Giai đoạn theo dõi

Giai đoạn theo dõi bắt đầu sau khi thăm khám kết thúc điều trị và tiếp tục cho đến khi hoàn thành tất cả các đánh giá theo dõi, bao gồm theo dõi sự sống sót.

Quần thể

a) Quần thể bệnh nhân

Cả hai pha của nghiên cứu này, pha Ib và pha II, được thực hiện trên bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh ung thư đại trực tràng di căn do đột biến B-Raf (mCRC) chứa KRAS kiểu đại và đột biến BRAF V600, mà bệnh này đã diễn tiến nặng mặc dù có điều trị chống ung thư trước đó hoặc bệnh nhân mà các liệu pháp tiêu chuẩn hiện nay không có hiệu quả.

Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu này không được phép tham gia song song với nghiên cứu thuốc thử nghiệm hoặc thiết bị khác. Ngoài ra, các bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu này không được phép lại tham gia đợt điều trị thứ hai.

b) Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân thích hợp để tham gia nghiên cứu này phải đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn sau đây:

1. Tuổi ≥ 18 khi bắt đầu thử nghiệm liều (pha Ib) hoặc lúc ngẫu nhiên hóa (pha II)

2. Có bằng chứng về mô học hoặc tế bào học là mắc bệnh ung thư đại trực tràng di căn (mCRC)
3. Bệnh diễn tiến sau ít nhất một chế độ trị liệu tiêu chuẩn hoặc không dung nạp trị liệu trước đó dựa trên irinotecan
4. Tài liệu bằng văn bản về KRAS kiểu dại và đột biến BRAF V600, hoặc đột biến BRAF V600 bất kỳ khác
5. Chỉ tham gia Pha II: mẫu sinh thiết khối u mới ở giai đoạn trước tác động
6. Bằng chứng của bệnh có thể đo lường được, như được xác định bằng RECIST v1.1.

Lưu ý: Các tổn thương ở vùng cơ thể trước điều trị phóng xạ hoặc điều trị tại chỗ-vùng cơ thể khác trước đó (ví dụ, sự đốt xuyên qua da) không nên được xem xét là đo lường được, trừ khi sự diễn tiến của tổn thương được ghi lại kể từ việc điều trị này.

7. Thời gian sống dự tính ≥ 3 tháng
8. Tình trạng thể hiện qua chỉ số ECOG ≤ 2
9. Có kết quả âm tính với kiểm tra mang thai dùng mẫu huyết thanh trong vòng 72 giờ trước liều điều trị thử nghiệm đầu tiên ở tất cả các phụ nữ có khả năng mang thai
10. Có khả năng hiểu và tình nguyện ký tên vào mẫu tờ khai chấp thuận tham gia thử nghiệm, và có khả năng tuân theo các lịch trình thăm khám nghiên cứu và các yêu cầu khác theo quy trình. Phải nhận được Bản chấp thuận tham gia thử nghiệm trước các quá trình sàng lọc.

c) Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân thích hợp để tham gia nghiên cứu này không được có bất kỳ tiêu chuẩn nào trong các tiêu chuẩn sau đây:

1. Chỉ tham gia Pha II: điều trị trước đó bằng cetuximab, panitumumab, và/hoặc các chất ức chế EGFR khác
2. Chỉ tham gia Pha II: điều trị trước đó bằng chất ức chế RAF, chất ức chế PI3K, và/hoặc chất ức chế MEK

3. Có triệu chứng của bệnh hoặc không điều trị bệnh ở màng não tủy mềm
4. Có triệu chứng mắc bệnh di căn não. Bệnh nhân trước đó được điều trị hoặc không được điều trị các tình trạng này mà là không có triệu chứng không dùng liệu pháp corticosteroid được phép tham gia. Bệnh di căn não phải là ổn định với xác nhận bằng hình ảnh (ví dụ, MRI não hoặc chụp CT được hoàn thành ở mức độ sàng lọc để chứng minh không có bằng chứng hiện tại cho thấy sự diễn tiến của bệnh di căn não). Bệnh nhân không được phép tiếp nhận các thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym.
5. Bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường yêu cầu điều trị insulin và/hoặc có các dấu hiệu lâm sàng hoặc có lượng đường glucoza lúc đói $\geq 140\text{mg/dL}/7,8\text{mmol/L}$, tiền sử có ý nghĩa lâm sàng của bệnh đái tháo đường thai kì hoặc có tài liệu về bệnh steroid-cảm ứng đái tháo đường
6. Được biết là mắc bệnh viêm thận cấp hoặc mạn tính
7. Mắc bệnh tim có ý nghĩa lâm sàng bao gồm tình trạng bất kỳ trong số tình trạng sau:
 - Suy tim sung huyết yêu cầu điều trị (mức độ suy tim theo NYHA ≥ 2), LVEF $< 45\%$ như được xác định bằng phương pháp quét MUGA hoặc ECHO, hoặc bị cao huyết áp không kiểm soát được (theo chỉ dẫn của WHO-ISH)
 - Có tiền sử hoặc hiện bị loạn nhịp tâm thất hoặc rung tâm nhĩ có ý nghĩa lâm sàng
 - Nhịp tim chậm lúc nghỉ có ý nghĩa lâm sàng
 - Đau thắt ngực không ổn định ≤ 3 tháng trước khi bắt đầu nghiên cứu thuốc
 - Nhồi máu cơ tim cấp tính (Acute Myocardial Infarction -AMI) ≤ 3 tháng trước khi bắt đầu nghiên cứu thuốc
 - QTcF > 480 msec
8. Bệnh nhân có trị số trong phòng thí nghiệm bất kỳ ở mức Screening/baseline:
 - Số lượng tuyệt đối của bạch cầu trung tính (Absolute neutrophil count-ANC) $< 1.500/\text{mm}^3$ [$1,5 \times 10^9/\text{L}$]
 - Tiểu cầu $< 100.000/\text{mm}^3$ [$100 \times 10^9/\text{L}$]

- Hemoglobin < 9,0 g/dL
 - Lượng creatinin huyết thanh >1,5 x ULN hoặc theo tính toán hoặc đo trực tiếp CrCl < 50% LLN (thấp hơn giới hạn bình thường)
 - Bilirubin toàn phần huyết thanh >1,5xULN
 - AST/SGOT và/hoặc ALT/SGPT > 2,5xULN, hoặc > 5xULN nếu mắc bệnh di căn ở gan
9. Suy giảm chức năng về đường tiêu hóa (gastrointestinal-GI) hoặc bệnh GI mà có thể gây biến đổi có ý nghĩa về việc hấp thu qua đường miệng hợp chất (A)/hợp chất (B) (ví dụ, bệnh gây loét, buồn nôn không kiểm soát, nôn mửa, tiêu chảy, hội chứng giảm hấp thu, cắt bỏ ruột non).
10. Trước đó hoặc đồng thời mắc bệnh ác tính. Ngoại trừ bệnh ung thư tế bào đáy hoặc bệnh ung thư da tế bào vảy; ung thư biểu mô tuyến tại chỗ ở cổ tử cung, được điều trị bệnh khỏi hoàn toàn và không có bằng chứng tái phát trong thời gian ít nhất ba năm trước khi tham gia nghiên cứu này; hoặc có các khối u rắn khác đã được điều trị bệnh khỏi hoàn toàn, và không có bằng chứng tái phát trong thời gian ít nhất ba năm trước khi tham gia nghiên cứu này.
11. Phụ nữ có thai hoặc cho đang nuôi con (cho con bú), ở đây mang thai được xác định là trạng thái của người phụ nữ sau khi thụ thai cho đến khi kết thúc thai kì, được xác định bằng xét nghiệm hCG cho kết quả dương tính (> 5 mIU/mL). Phụ nữ có tiềm năng sinh sản, được xác định là tất cả phụ nữ về mặt sinh lý có khả năng mang thai, là không được phép tham gia nghiên cứu này TRỪ KHI họ dùng các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao trong suốt nghiên cứu này và trong 3 tháng sau khi không tiếp tục dùng thuốc nghiên cứu. Các biện pháp tránh thai có hiệu quả cao bao gồm:
- Kiêng không giao hợp
 - Triệt sản ở nam hoặc nữ
 - Sự kết hợp của hai biện pháp bất kỳ trong số các biện pháp dưới đây (a+b hoặc a+c hoặc b+c)

- a. Dùng qua đường miệng, tiêm, hoặc cấy các phương pháp tránh thai bằng hormon
- b. Đặt vòng tránh thai trong tử cung (intrauterine device- IUD) hoặc hệ thống tránh thai trong tử cung (intrauterine system -IUS)
- c. Các biện pháp tránh thai dùng màng chắn: bao cao su hoặc màng nút kín (màng chắn âm đạo hoặc màng chắn cổ tử cung/vault) với chất diệt tinh trùng with spermicidal bột/gel/film/kem/âm đạo suppository

Phụ nữ sau mãn kinh được phép tham gia nghiên cứu này. Phụ nữ được coi là sau-mãn kinh và không có tiềm năng mang thai nếu họ có 12 tháng không có kinh theo tự nhiên (tự phát) với hồ sơ bệnh án thích hợp (ví dụ, tuổi thích hợp, có tiền sử mắc triệu chứng vận mạch) hoặc sáu tháng không có kinh tự phát với nồng độ hormon kích thích tạo nang trứng (Follicle-Stimulating Hormone -FSH) trong máu > 40 mIU/mL hoặc đã làm phẫu thuật cắt bỏ hai bên buồng trứng (có hoặc không cắt bỏ dạ con) hoặc thất ống dẫn trứng ít nhất sáu tuần trước khi sàng lọc. Trong trường hợp chỉ cắt bỏ một bên buồng trứng, chỉ khi tình trạng sinh sản của người phụ nữ này được xác nhận bằng cách đánh giá nồng độ hormon thì người ấy được coi như là không có tiềm năng mang thai.

12. Đàn ông khi sinh hoạt tình dục phải dùng bao cao su trong suốt quá trình giao hợp khi nhận thuốc thử nghiệm này và trong 3 tháng sau khi ngừng điều trị và không nên làm cha trong khoảng thời gian này. Việc dùng bao cao su cũng được yêu cầu với đối tượng nam đã cắt ống dẫn tinh để phòng ngừa sự vận chuyển của thuốc nghiên cứu qua tinh dịch.
13. Có tiền sử huyết khối nghẽn mạch hoặc bệnh mạch não trong vòng 6 tháng gần nhất, bao gồm, cơn thiếu máu cục bộ, tai nạn gây bệnh mạch não, huyết khối tĩnh mạch sâu, hoặc thuyên tắc phổi.
14. Bệnh nhân đã tiếp nhận xạ trị (bao gồm $> 30\%$ dự trữ tủy xương), hóa trị, liệu pháp sinh học (ví dụ, kháng thể) trong vòng ≤ 4 tuần (6 tuần với nitrosourea, mitomycin-C), hoặc người được điều trị liên tục hoặc từng đợt bằng chất điều trị phân tử nhỏ hoặc chất nghiên cứu trong vòng 5 lần thời gian bán rã của chất này (hoặc ≤ 4 tuần với chất không biết thời gian bán rã) trước khi bắt đầu dùng thuốc

nguyên cứu hoặc người không hồi phục được các tác dụng phụ của chất điều trị (ngoại trừ việc rụng tóc).

15. Bệnh nhân vừa trải qua ca phẫu thuật lớn bất kỳ trong vòng 2 tuần sau cùng trước khi bắt đầu dùng thuốc nghiên cứu hoặc người chưa hồi phục hoàn toàn từ ca phẫu thuật trước.
16. Được biết đã nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus -HIV)
17. Mắc bệnh nghiêm trọng, cấp tính, mạn tính khác hoặc có tình trạng tâm thần hoặc có kết quả xét nghiệm bất thường mà có thể gia tăng nguy cơ kèm theo sự tham gia nghiên cứu này hoặc việc dùng thuốc nghiên cứu hoặc có thể gây cản trở việc giải thích kết quả nghiên cứu và, theo sự đánh giá của nghiên cứu viên, có thể khiến bệnh nhân không thích hợp với nghiên cứu này.

2) Điều trị

a) Điều trị nghiên cứu

Các thuốc nghiên cứu được dùng trong nghiên cứu này là hợp chất (A) và hợp chất (B). Thuốc khác được dùng trong nghiên cứu này là cetuximab.

Các điều trị nghiên cứu này là:

- Dược phẩm kết hợp hai thành phần: hợp chất (A) và cetuximab
- Dược phẩm kết hợp ba thành phần: hợp chất (A), hợp chất (B), và cetuximab

i) Các chế độ liều lượng

Các bệnh nhân được chỉ định (pha Ib) hoặc ngẫu nhiên (pha II) theo một trong số các chế độ sau.

- Dược phẩm kết hợp hai thành phần: hợp chất (A) (QD hoặc BID) và cetuximab (QW)
- Dược phẩm kết hợp ba thành phần: hợp chất (A) (QD hoặc BID), hợp chất (B) (QD hoặc BID), và cetuximab (QW)

Liều dùng và lịch trình điều trị

Điều trị nghiên cứu	Dạng dược phẩm và con đường dùng	Liều dùng	Tần suất
Dược phẩm kết hợp hai thành phần			
Hợp chất (A)	viên nang dùng qua đường miệng	như được chỉ định	một lần hoặc hai lần một ngày
cetuximab	truyền tĩnh mạch	400mg/m ² lần truyền đầu tiên 250mg/m ² các lần truyền tiếp theo	một lần một tuần
Dược phẩm kết hợp ba thành phần			
Hợp chất (A)	viên nang dùng qua đường miệng	như được chỉ định	một lần hoặc hai lần một ngày
Hợp chất (B)	viên nén dùng qua đường miệng	như được chỉ định	một lần hoặc hai lần một ngày
cetuximab	truyền tĩnh mạch	400mg/m ² lần truyền đầu tiên 250mg/m ² các lần truyền tiếp theo	một lần một tuần

Hướng dẫn sử dụng của hợp chất (A) hoặc hợp chất (A) + hợp chất (B)

Hợp chất (A) và hợp chất (B) sẽ được dùng qua đường miệng theo lịch trình hàng ngày (QD) như một liều cố định phẳng (flat-fixed dose), và không theo trọng lượng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể. Các bằng chứng có thể của các nghiên cứu đang tiến hành chỉ ra rằng chế độ hai lần một ngày (BID) có thể được ưu tiên, chế độ BID của hợp chất (A) và/hoặc hợp chất (B) trong dược phẩm kết hợp chứa cetuximab có thể được khảo sát bằng việc mở các đoàn hệ mới trong phần của pha Ib của nghiên cứu này. Một RP2D riêng và lịch trình sẽ được chọn cho phần của pha II của mỗi loại thuốc.

- Liều dùng QD: Các bệnh nhân nên được hướng dẫn để nhận viên nang hợp chất (A) (và viên nén hợp chất (B), nếu áp dụng) hàng ngày với một cốc nước lớn (~250ml) vào buổi sáng xấp xỉ gần 1 giờ sau khi kết thúc ăn sáng nhẹ (ví dụ, nước hoa quả từ quả không phải bưởi, bánh mỳ nướng, và thịt hun khói), mỗi ngày vào thời gian xấp xỉ giống nhau. Các bệnh nhân nhịn trong vòng 1 giờ sau khi dùng. Nếu bệnh nhân này quên nhận liều thử nghiệm này vào buổi sáng, sau đó, anh

ấy/cô ấy nên nhận liều thử nghiệm này trong vòng 6 giờ sau khi nhớ liều này. Nếu đã qua nhiều hơn 6 giờ, thì liều này nên được thu lại vào ngày đó và bệnh nhân này nên tiếp tục điều trị với lịch trình liều tiếp theo. Nếu, với bất kỳ lý do nào, bữa sáng không được tiêu thụ, thì sau đó bệnh nhân này vẫn có thể nhận liều lịch trình buổi sáng với một cốc nước. Nếu việc này xảy ra vào ngày lấy mẫu PK đầy đủ, cần ghi lại vào trong eCRF.

- Liều dùng BID: Liều của hợp chất (A) (và hợp chất (B), nếu khả dụng) nên được nhận cách ra 12 ± 2 giờ. Các bệnh nhân sẽ được hướng dẫn để nhận liều hàng ngày với một cốc nước lớn (~250ml) vào buổi sáng xấp xỉ 1 giờ sau khi kết thúc bữa sáng nhẹ và vào buổi tối xấp xỉ 1 giờ sau bữa ăn nhẹ hoặc bữa ăn phụ, mỗi ngày vào thời gian xấp xỉ giống nhau. Các bệnh nhân nên nhịn trong vòng 1 giờ sau khi dùng. Nếu, với bất kỳ lý do nào, bữa tối không được tiêu thụ, thì sau đó bệnh nhân này vẫn có thể nhận liều theo lịch trình buổi tối với một cốc nước. Nếu chỉ một trong hai thuốc này được dùng qua đường miệng (hợp chất (A), hợp chất (B)) bằng BID, cả hai thuốc này nên được nhận cùng nhau vào buổi sáng và chỉ nên nhận dùng BID vào buổi tối.
- Liều dùng có thể được nhận mỗi ngày vào thời gian xấp xỉ giống nhau, ngoại trừ các ngày lấy mẫu máu theo lịch trình ở phòng khám, vào lúc này các bệnh nhân nên được nhận liều buổi sáng của họ tại phòng khám.
- Hợp chất (A) và hợp chất (B) sẽ được dùng vào cùng một thời gian với các bệnh nhân mà được chỉ định/ngẫu nhiên với được phẩm kết hợp ba thành phần.
- Vào các ngày lấy mẫu máu theo lịch trình ở phòng khám, các bệnh nhân sẽ nhận thuốc nghiên cứu qua đường miệng ở phòng khám này dưới sự giám sát của nhân viên thử nghiệm hoặc người được ủy quyền. Vào tất cả các ngày khác bệnh nhân sẽ nhận thuốc nghiên cứu qua đường miệng ở nhà.
- Giám sát lượng đường trong máu lúc đói: Vào các ngày giám sát lượng đường trong máu lúc đói, các bệnh nhân phải nhịn đói qua đêm ít nhất 8 giờ trước khi lấy máu. Lượng đường trong máu lúc đói phải được thu mẫu trước khi dùng chất steroid bất kỳ nếu dùng cùng ngày với chất trước thuốc cetuximab. Bữa sáng nhẹ có thể được tiêu thụ sau khi lấy máu để xác định lượng đường trong máu lúc đói. Hợp chất (A) (và hợp chất (B), nếu được áp dụng) có thể được dùng 1 giờ sau bữa sáng.

Bệnh nhân nên tiếp tục nhịn đói trong vòng 1 giờ sau khi dùng hợp chất (A) (và hợp chất (B), nếu được áp dụng).

- Lấy mẫu PK: Vào các ngày lấy mẫu PK, bệnh nhân phải nhịn đói qua đêm ít nhất 8 giờ trước bữa ăn nhẹ để đạt trạng thái hơi đói. Các mẫu PK tiên-liều dùng chỉ nên được lấy ngay trước khi nhận hợp chất (A) (và hợp chất (B), nếu được áp dụng).
- Ở mỗi lần thăm khám, nhân viên chịu trách nhiệm tại chỗ sẽ đảm bảo rằng liều thích hợp của mỗi loại thuốc nghiên cứu được dùng và sẽ cung cấp cho bệnh nhân lượng chính xác của (các) thuốc điều trị cho các liều dùng sau này. Bệnh nhân sẽ được hướng dẫn để quay lại dùng các thuốc điều trị không được dùng đến tại chỗ mỗi lần thăm khám.
- Bệnh nhân nên được hướng dẫn để nuốt toàn bộ viên nang/viên nén này và không nhai hoặc nghiền chúng.
- Liều dùng bất kỳ bị lỗi không được dùng nên được giữ lại và không nên dùng cách nào trong các cách thay thế hoặc làm mới trong suốt lịch trình liều tiếp theo hoặc trong ngày tiếp sau đó.
- Bệnh nhân phải tránh tiêu thụ quả bưởi, quả lựu, quả khế, cam Seville hoặc các sản phẩm chứa nước ép của các loại quả này trong suốt nghiên cứu này và tốt hơn là 6 ngày trước khi dùng liều đầu tiên của thuốc điều trị, có tiềm năng dẫn đến sự tương tác của CYP3A4 với thuốc điều trị nghiên cứu. Nước cam là được cho phép.
- Nếu nôn mửa xuất hiện trong suốt kỳ điều trị, bệnh nhân này được phép không dùng lại liều này trước khi dùng liều tiếp theo lịch trình. Sự xuất hiện và số lần bất kỳ của nôn mửa và/hoặc tiêu chảy (hoặc sự gia tăng số lần đi đại tiện) phải được ghi lại trong phần AE của eCRF. Thêm vào đó, vào các ngày lấy mẫu PK đầy đủ, thời gian khởi phát của bất kỳ giai đoạn nôn mửa nào trong vòng 4 giờ đầu tiên sau khi dùng vào ngày đó phải được ghi lại trong Bản ghi Sử dụng Liều dùng thử nghiệm PK eCRF tương ứng.
- Nghiên cứu viên hoặc nhân viên chịu trách nhiệm tại chỗ nên hướng dẫn bệnh nhân nhận các loại thuốc nghiên cứu theo như là quy trình (khuyến khích sự tuân thủ). Mọi liều dùng được quy định và cấp phát cho bệnh nhân và mọi thay đổi liều lượng và mọi liều lượng bị lỗi trong suốt nghiên cứu này phải được ghi chép lại vào eCRF

Bản ghi Sử dụng Liệu dùng thử nghiệm. Trách nhiệm giải trình thuốc phải được thực hiện một cách thường xuyên. Bệnh nhân sẽ được hướng dẫn để trở lại dùng các thuốc nghiên cứu không được dùng đến tại chỗ ở cuối mỗi chu kỳ. Nhân viên chịu trách nhiệm tại chỗ sẽ đảm bảo rằng liều lượng thích hợp của mỗi thuốc nghiên cứu được dùng ở mỗi lần thăm khám và sẽ cung cấp cho bệnh nhân lượng chính xác của các thuốc cho liệu dùng tiếp theo.

Dùng cetuximab

Cetuximab sẽ được dùng trong tĩnh mạch hàng tuần vào các ngày 1, 8, 15 và 22 (± 3 ngày) của mỗi chu kỳ ở vị trí nghiên cứu theo như các tiêu chuẩn đã được xây dựng. Chất trước thuốc điều trị nên được dùng như được mô tả theo các tiêu chuẩn đã được xây dựng là 30 phút trước khi truyền cetuximab. Liều ban đầu của cetuximab được dùng (Chu kỳ 1 Ngày 1) là $400\text{mg}/\text{m}^2$ qua đường truyền tĩnh mạch trong thời gian 120 phút sau đó là liều hàng tuần $250\text{mg}/\text{m}^2$ được truyền trong thời gian hơn 60 phút. Tốc độ truyền không nên lớn hơn $10\text{mg}/\text{phút}$. Yêu cầu sự giám sát chặt chẽ trong suốt quá trình truyền và trong ít nhất 1 giờ sau khi kết thúc truyền.

Nếu có phản ứng truyền xuất hiện trong khi cetuximab đang được dùng, nên dừng ngay lập tức việc truyền này và nên giám sát bệnh nhân này chặt chẽ và điều trị phù hợp với các tiêu chuẩn đã được xây dựng.

Trình tự của việc dùng thuốc

Thuốc sử dụng trước có tiềm năng biến đổi độ pH của đường tiêu hóa trên (Gastro-Intestinal - GI) có thể biến đổi độ hòa tan của hợp chất (A) và/hoặc hợp chất (B) và vì thế thay đổi tính sinh khả dụng của chúng. Các chất này bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi chất ức chế bơm proton (ví dụ, omeprazol), chất đối kháng H_2 (ví dụ, ranitidin) và chất làm giảm độ axit trong dạ dày. Do đó, liều uống của hợp chất (A) (và hợp chất (B), nếu khả dụng) sẽ được dùng trước cetuximab và chất trước thuốc điều trị của nó, mà nên tốt hơn nếu được dựa trên được phẩm kết hợp của chất đối kháng H_1 (ví dụ, diphenhydramin) và dexamethason (10mg IV). Chất trước thuốc điều trị cetuximab được dùng ít nhất là 1 giờ sau khi dùng hợp chất (A) (và hợp chất (B), nếu được áp dụng). Khuyến khích truyền Cetuximab trong thời gian 0,5 giờ sau chất trước thuốc điều trị (ví dụ, 1,5 giờ sau khi nhận hợp chất (A)/hợp chất (B)).

Thời gian điều trị

Bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị bằng thuốc nghiên cứu này cho đến khi thử nghiệm với độc tính không thể chấp nhận, diễn tiến bệnh nặng và/hoặc việc điều trị bị ngừng lại theo quyết định của nghiên cứu viên hoặc sự thu hồi thỏa thuận thử nghiệm.

Hướng dẫn về việc tăng liều lượng

Liều lượng ban đầu hợp lý

(1) Dược phẩm kết hợp hai thành phần

Liều lượng ban đầu của thuốc nghiên cứu được phẩm kết hợp hai thành phần là 100mg QD hợp chất (A), và liều ban đầu của cetuximab là 400mg/m² (ở chu kỳ 1 ngày 1) và sau đó liều hàng tuần tiếp theo là 250mg/m² dùng truyền tĩnh mạch. Các liều lượng ban đầu này được dựa trên số liệu hiện có từ nghiên cứu đầu tiên trên người đang diễn ra của hợp chất (A) và liều lượng khuyến nghị điều trị bệnh ung thư đại trực tràng di căn, ghi trên nhãn của cetuximab này. Xem xét tất cả thông tin hiện có về mối quan hệ liều lượng DLT của hợp chất (A) và cetuximab như các chất đơn và độ bất định về độc tính của dược phẩm kết hợp này, phân phối ưu tiên của tỷ lệ DLT chỉ ra rằng liều lượng ban đầu dự kiến của dược phẩm kết hợp này đáp ứng tiêu chuẩn về sự tăng liều có kiểm soát sự quá liều (escalation with overdose control -EWOC).

(2) Dược phẩm kết hợp ba thành phần

Liều lượng bắt đầu của hợp chất (A), hợp chất (B), và cetuximab có trong dược phẩm kết hợp ba thành phần này, được dựa trên tất cả dữ liệu hiện có của cả ba thuốc này. Hợp chất (A) và cetuximab sẽ được dùng tương ứng ở 50% và 100% MTD/RP2D của chúng được xác định trong dược phẩm kết hợp hai thành phần. Liều lượng ban đầu của hợp chất (B) được kỳ vọng là 100mg QD, là 25% MTD chất đơn được xác định trong suốt pha I của nghiên cứu lâm sàng của việc dùng hợp chất (B) cho bệnh nhân có khối u rắn.

Không có DDI ở mức độ PK là được kỳ vọng giữa hợp chất (B) và cetuximab. Do hợp chất (A) là chất ức chế BCRP và hợp chất (B) là cơ chất của BCRP, đây là tiềm năng để gia tăng bộc lộ hợp chất (B) khi cùng dùng với hợp chất (A). Tính sinh khả dụng có lợi quan sát được trước thử nghiệm lâm sàng (58% ở chuột ADME) và trong thử nghiệm lâm sàng, sự gia tăng tối đa có thể của sự bộc lộ hợp chất (B) được

kỳ vọng là nhỏ hơn 60%. Do đó, liều lượng ban đầu của hợp chất (B) được thiết lập ở 100mg QD để cung cấp giới hạn an toàn cần thiết. Bên cạnh đó, hợp chất (B) là chất ức chế CYP3A4 phụ thuộc thời gian. Hợp chất (A) được chuyển hóa chủ yếu bằng CYP3A4. Theo như khuyến nghị của Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (Food và Drug Administration's -FDA) về mô hình cơ học tĩnh, liều lượng của hợp chất (B) là 100mg QD khi được dùng đồng thời với hợp chất (A) có thể gia tăng AUC của hợp chất (A) trong huyết tương lên đến 3 lần. Để giảm thiểu tiềm năng gia tăng độc tính của hợp chất (A) khi thêm hợp chất (B) vào, liều lượng ban đầu của hợp chất (A) trong dược phẩm kết hợp ba thành phần này (hợp chất (A), hợp chất (B), cetuximab) là thấp hơn đến 50% MTD/RP2D của nó được xác định trong dược phẩm kết hợp hai thành phần, như được đề cập trên đây. Hơn nữa, sự đánh giá nhanh của PK thông qua phân tích PK trên động vật sống sẽ được thực hiện trong pha tăng liều lượng của dược phẩm kết hợp ba thành phần này để giám sát PK ngày 1 và ngày 8 của hợp chất (A) và hợp chất (B) để thông báo quyết định tăng liều lượng. Trong trường hợp quan sát thấy tác động DDI và gợi ý đến sự phơi nhiễm quá mức của hợp chất (A), có thể thực hiện sự giảm liều lượng của hợp chất (A).

Trước khi cho bệnh nhân đầu tiên dùng dược phẩm kết hợp ba thành phần này, mô hình Bayesian sẽ được cập nhật với dữ liệu gần nhất của pha tăng liều lượng của dược phẩm kết hợp hai thành phần để xác nhận liều lượng ban đầu dự đoán của hợp chất (A) và hợp chất (B) là vẫn thích hợp (ví dụ, đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn EWOC) khi được dùng với liều lượng được xác định của cetuximab có trong dược phẩm kết hợp hai thành phần. Nếu liều lượng ban đầu dự đoán không đáp ứng tiêu chuẩn này, liều lượng thấp hơn của dược phẩm kết hợp sẽ được dùng để đáp ứng tiêu chuẩn EWOC.

Các mức liều dự đoán

Bảng dưới đây mô tả liều lượng ban đầu và mức liều dùng dự đoán cho các điều trị nghiên cứu của dược phẩm kết hợp hai thành phần (hợp chất (A), cetuximab) và dược phẩm kết hợp ba thành phần (hợp chất (A), hợp chất (B), cetuximab) mà có thể được đánh giá trong suốt thử nghiệm này. Liều lượng của cetuximab sẽ không được tăng liều, nhưng có thể được giảm xuống. Các mức liều dùng khác hiện chưa được xác định có thể được tham gia thử nghiệm và các bệnh nhân bổ sung có thể được tham gia ở

mức liều dùng đã được thử nghiệm nếu các thay đổi này là thực sự cần thiết để cung cấp độ an toàn tối ưu và độ dung nạp, được động học, và dữ liệu dược lực học.

Nếu ở thời điểm bất kỳ trong suốt phân pha Ib của nghiên cứu này, dữ liệu cập nhật nhất thu được từ các thử nghiệm lâm sàng khác của hợp chất (A) và/hoặc hợp chất (B) chỉ ra rằng chế độ liều dùng BID của hợp chất (A) và/hoặc của hợp chất (B) có thể là tốt hơn, các nghiên cứu đoàn hệ đánh giá (các) chế độ liều dùng BID có thể được thực hiện trong phân pha Ib của nghiên cứu này. Nếu quyết định được đưa ra là để chuyển sang BID, thì tổng liều lượng hàng ngày ban đầu (được dùng dạng chia thành hai liều cho BID) có thể là liều lượng mà được phát hiện trước đó là có độ dung nạp tốt của liều dùng đơn hàng ngày, dưới MTD, và được cho phép bởi BLRM.

Các mức liều dùng phụ thuộc vào giá trị MTDs/RP2Ds được xác định trong suốt các nghiên cứu chất đơn trước đó của hợp chất (A) và Hợp chất (B) sẽ không được đánh giá trong nghiên cứu này.

Các mức liều dự đoán (được phẩm kết hợp hai thành phần)

Mức liều	Hợp chất (A) Cetuximab hàng tuần QD	
-1**	50mg	Liều lượng được cắt giảm***
1 (liều lượng bắt đầu)*	100mg	400mg/m ² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 250mg/m ² hàng tuần
2	150mg	400mg/m ² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 250mg/m ² hàng tuần
3	200mg	400mg/m ² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 250mg/m ² hàng tuần
4	300mg	400mg/m ² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 250mg/m ² hàng tuần
5	400mg	400mg/m ² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 250mg/m ² hàng tuần

* Có thể thêm các mức liều bổ sung và/hoặc trung bình và cao hơn trong suốt đợt điều trị của nghiên cứu này. Có thể thêm các đoàn hệ ở mức liều dùng bất kỳ dưới MTD/RP2D để hiểu rõ hơn độ an toàn, PK hoặc PD.

** Mức liều -1 là các liều lượng điều trị cho bệnh nhân yêu cầu một sự cắt giảm liều lượng so với liều lượng ban đầu.

*** 320mg/m² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 200mg/m² hàng tuần; hoặc 240mg/m² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 150mg/m² hàng tuần

Các mức liều dự đoán (dược phẩm kết hợp ba thành phần)

Mức liều	Hợp chất (B) QD	Hợp chất (A) QD	Cetuximab hàng tuần
-1**	50mg	50% MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần	Liều lượng được cắt giảm ***
1 (liều lượng bắt đầu)*	100mg	50% MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần
2a	100mg	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần
2b	200mg	50% MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần
3	200mg	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần
4	300mg	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần
5	400mg	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần	MTD/RP2D của dược phẩm kết hợp hai thành phần

* Có thể thêm các mức liều bổ sung và/hoặc trung bình và cao hơn trong suốt đợt điều trị của nghiên cứu này. Có thể thêm các đoàn hệ ở mức liều dùng bất kỳ dưới MTD/RP2D để hiểu rõ hơn độ an toàn, PK hoặc PD.

** Mức liều -1 là các liều lượng điều trị cho bệnh nhân yêu cầu một sự cắt giảm liều lượng so với liều lượng ban đầu.

*** 320mg/m² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 200mg/m² hàng tuần; hoặc 240mg/m² trong chu kỳ 1 ngày 1 lần và 150mg/m² hàng tuần

Ví dụ 2

Kiểm tra tác dụng sự kết hợp hợp chất (A) có thể là với hợp chất (B)-chất ức chế đặc hiệu PI3K α , hoặc chất erlotinib-ức chế EGFR lên các dòng tế bào tăng sinh có CRC được biến đổi chứa đột biến BRAF. Cả hai sự kết hợp này ức chế hiệp đồng sự tăng sinh trong phần lớn các tế bào được kiểm tra với các cặp hợp chất (A)/hợp chất (B) và hợp chất (A)/erlotinib hoạt tính ở tương ứng là 7/8 và 6/9 dòng tế bào. Sự kết hợp hoạt động trong các tế bào ẩn giấu cả các alen đột biến và alen kiểu dại của gen

PI3K α . Trong tất cả các dòng tế bào được thử nghiệm chỉ có hợp chất (A) trình diện hoạt tính đáng kể của một chất đơn, mặc dù các dòng tế bào có hoạt hóa đột biến ở gen PI3K α hoặc mất PTEN này được phơi nhiễm rộng rãi cả 3 hợp chất này. Sau cùng, sự hiệp đồng giữa hợp chất (A) và hợp chất (B) được duy trì, nhưng độ mạnh tổng thể của tác động chống tăng sinh là gia tăng, khi cetuximab –kháng thể có tác dụng ức chế EGFR được thêm vào như là chất thứ ba. Nhìn chung các dữ liệu này hỗ trợ được phẩm kết hợp chứa hợp chất (A) với chất ức chế EGFR hoặc PI3K α . Hơn nữa, các kết quả này gợi ý rằng lợi ích bổ sung có thể nhận được thông qua việc thêm đồng thời cả ba loại chất ức chế này.

Dòng tế bào		Hợp chất (A)	Hợp chất (B)	Erlotinib	Điểm đo độ hiệp đồng					
					Hợp chất (A)+ Hợp chất (B)		Hợp chất (A) + Erlotinib		Hợp chất (A) + Hợp chất (B) + 50 nM Cetuximab	
		IC [nM]	IC [nM]	IC [nM]	Giá trị trung bình	SD	Giá trị trung bình	SD	Giá trị trung bình	SD
SW1417	CRC	235	>2700	>2700	2,89	0,06	4,55	0,07	3,90	0,05
COLO 205	CRC	5	>2700	>2700	3,80	0,06	4,02	0,06	3,68	0,05
LS411N	CRC	18	>2700	>2700	2,76	0,07	2,00	0,07	3,78	0,07
CL-34	CRC	30	>2700	>2700	4,48	0,01	4,92	0,10	3,11	0,06
MDST8	CRC	319	ND	>2700	ND	ND	1,40	0,14	N D	N D
HT-29*	CRC	49	>2700	>2700	4,31	0,06	3,99	0,06	3,85	0,06
RKO*	CRC	1965	>2700	>2700	5,24	0,19	0,83	0,05	4,54	0,05
SNU-C5*	CRC	>2700	>2700	>2700	2,44	0,10	3,51	0,07	3,23	0,08
OUMS-23 [#]	CRC	>2700	>2700	>2700	0,64	0,06	0,77	0,09	N D	ND

Các tác dụng của chất đơn và tác dụng kết hợp các chất ức chế RAF (hợp chất (A)), PI3K α (hợp chất (B)) và EGFR (erlotinib, cetuximab) lên sự tăng sinh của 9 dòng tế bào có CRC được biến đổi chứa đột biến BRAF. Tất cả các dòng tế bào biểu hiện protein BRAF V600E, ngoại trừ MDST8 biểu hiện biến thể khác BRAF V600K. Các tế bào ẩn giấu các đột biến đã biết hoặc giả định được hoạt hóa trên gen PI3K α được đánh dấu (*) và các tế bào với PTEN mất được đánh dấu (#). Sự tăng sinh tế bào được đo trong các thử nghiệm gloTM về hàm lượng tế bào 72 giờ và tất cả kết quả được biểu diễn là kết quả của sự đo lặp lại ít nhất là ba lần. Tất cả kết quả được biểu diễn là

các trị số IC₅₀ của chất đơn cho mỗi hợp chất và các giá trị đo điểm đo độ hiệp đồng cho mỗi dược phẩm kết hợp (được mô tả bởi Lehar J, Krueger AS, Avery W, et al (2009). Synergistic drug combination tend to improve therapeutically relevant selectivity. Nat Biotechnol 27, 659-666.). Sự tương tác được xem là hiệp đồng khi được quan sát thấy điểm là $\geq 2,0$. Với phép đo sự hiệp đồng của dược phẩm kết hợp ba thành phần, sự hiệp đồng giữa hợp chất (A) và hợp chất (B) được đo lường theo dạng thức ma trận liều tiêu chuẩn với sự có mặt của cetuximab có nồng độ được cố định (50nM).

Ví dụ 3

Đánh giá tương tác điều trị của chất ức chế B-Raf (hợp chất (A)), chất ức chế PI3K- α (hợp chất (B)), và cetuximab được đánh giá trong mô hình dị ghép dưới da HT-29 người mắc bệnh ung thư đại trực tràng. Các tế bào này được báo cáo là dị hợp tử đối với đột biến B-Raf V600E (1799T>A trong gen BRAF), PI3K- α đột biến P449T (1345C>A trong PIK3CA), và đột biến điểm và chèn thêm trong APC; và là đồng hợp tử với các đột biến điểm trong SMAD4 và TP53. Không có khả năng xảy ra các đột biến gây ung thư được tìm thấy trong 59 gen khác mà các sự biến đổi này thường là có liên quan đến bệnh tân sinh.

Hợp chất (A) được lưu trữ ở nhiệt độ phòng và được tạo huyền phù ở nồng độ 2,0mg/mL trong 0,5% carboxymetyl xenluloza (carboxymetyl cellulose -CMC) và 0,5% Tween® 80 trong nước khử ion (Chất dẫn thuốc 1). Huyền phù mới được chuẩn bị mỗi hai tuần và được lưu trữ ở nhiệt độ phòng.

Hợp chất (B) được lưu trữ ở nhiệt độ 4°C và được tạo huyền phù ở nồng độ 2,5mg/mL trong 0,5% methyl xenluloza trong nước khử ion (Chất dẫn thuốc 2). Huyền phù mới được chuẩn bị hàng tuần và được lưu trữ ở nhiệt độ 4°C.

Cetuximab (ERBITUX®, ImClone/Bristol Myers Squibb, 2mg/mL, Lot # 10COO39SA) được phân chia đều lúc bắt đầu nghiên cứu và lưu trữ ở nhiệt độ 4°C; phân phân ước mới được dùng vào mỗi ngày của việc uống thuốc theo liều lượng.

Dung dịch định liều Paclitaxel là 3mg/mL được chuẩn bị mới vào mỗi ngày điều trị bằng cách pha loãng các phân phân ước của dung dịch gốc (stock) paclitaxel từ

chuẩn bị (30mg/mL paclitaxel trong 50% etanol : 50% Cremophor® EL) mười lần với 5% dextroza trong nước. Dung dịch định liều được chuẩn bị mới một lần cho một nhóm.

Mỗi chất được dùng ở mức liều đơn, độc lập và trong được phẩm kết hợp hai thành phần và được phẩm kết hợp ba thành phần, mà được bắt đầu ở Ngày 1 (D1) với chuột cái trụi lông (nude) có các khối u dưới da. Giám sát trọng lượng cơ thể (Body Weight -BW) và sức khỏe, và đo thể tích khối u hai lần mỗi tuần trong suốt thời gian nghiên cứu. Các động vật được làm chết êm dịu vào D29 lúc 4 giờ và 24 giờ sau khi dùng liều thử nghiệm cuối của hợp chất (A) và các khối u được thu từ ba động vật mỗi nhóm ở mỗi thời điểm trên. Hiệu lực được xác định từ giá trị trung bình sự thay đổi thể tích khối u giữa D1 và D29. Các tóm tắt kết quả thử nghiệm là không đáng kể (not significant- ns) với $P > 0,05$, đáng kể (ký hiệu là “*”) với $0,01 < P \leq 0,05$, rất đáng kể (“**”) với $0,001 < P \leq 0,01$, và cực kỳ đáng kể (“****”) với $P \leq 0,001$. Các kết quả này được trình bày trong bảng dưới đây.

Nhóm	n	Phác đồ điều trị			Thể tích trung bình, mm ³		T/C hoặc T/To	Có ý nghĩa thống kê					Hồi quy		Giá trị trung bình BW Nadir	Chết			
		Chất	mg/kg	Đường dùng	Lịch trình	Ngày 1		Ngày 29	Độ thay đổi	với Nhóm 1	2	3	4	5		PR	CR	T	R
1	10	Chất dẫn thuốc 1	---	po	bid x 28	122	1065	943	---	---	---	---	---	0	0	-0,6% Ngày 8	0	0	0
		Chất dẫn thuốc 2	---	po	qd x 28														
2	10	Hợp chất A	20	po	bid x 28	122	1016	894	95%	---	---	---	---	0	0	-0,1% Ngày 8	0	0	0
3	10	Hợp chất B	25	po	qd x 28	122	660	538	57%	---	---	---	---	0	0	-2,5% Ngày 8	0	0	0
4	10	Cetuximab	20	ip	biw x 4	125	955	830	88%	---	---	---	---	0	0	-1,2% Ngày 8	0	0	0
5	10	Hợp chất A	20	po	bid x 28	125	491	366	39%	---	---	---	---	0	0	-0,7% Ngày 8	0	0	0
		Hợp chất B	25	po	qd x 28					---	---	---	---						
6	10	Hợp chất A	20	po	bid x 28	125	239	114	12%	---	---	---	---	0	0	---	0	0	0
		Cetuximab	20	ip	biwk x 4					---	---	---	---						
7	10	Hợp chất B	25	po	bid x 28	125	584	459	49%	---	---	---	---	0	0	-1,4% Ngày 8	0	0	0
		Cetuximab	20	ip	biwk x 4														
8	10	Hợp chất A	20	po	bid x 28	123	120	-3	-2%	---	---	---	---	0	0	---	0	0	0
		Hợp chất B	25	po	qd x 28					---	---	---	---						
		Cetuximab	20	ip	biwk x 4														
9	10	Paclitaxel	30	iv	qod x 5	122	229	107	11%	---	---	---	---	0	0	-0,1% Ngày 8	0	0	0

Xác định hiệu quả điều trị vào D29, ngày hoàn thành việc uống theo liều lượng hợp chất (A). Để cho mục đích phân tích thống kê, xác định ΔT , sự khác nhau giữa thể tích khối u của D1 (ngày bắt đầu việc uống theo liều lượng) và ngày cuối cùng, với mọi động vật thử nghiệm. Với mỗi nhóm điều trị, tính toán đáp ứng vào ngày cuối cùng này bằng một trong các hệ thức sau:

$$T/C (\%) = 100 \times \Delta T / \Delta C, \text{ với } \Delta T > 0$$

$$T/T_0 (\%) = 100 \times \Delta T / T_0, \text{ với } \Delta T < 0,$$

trong đó

ΔT = (giá trị trung bình thể tích khối u của u nhóm được điều trị vào ngày cuối cùng) – (giá trị trung bình thể tích khối u của nhóm được điều trị vào D1),

ΔC = (giá trị trung bình thể tích khối u của nhóm đối chứng vào ngày cuối cùng) – (giá trị trung bình thể tích khối u của nhóm đối chứng vào D1), và

T_0 = giá trị trung bình thể tích khối u của nhóm được điều trị vào D1.

Giá trị T/T_0 âm có nghĩa là nhóm đó có sự giảm khối lượng tịnh của khối u. Giá trị T/C là 40% hoặc nhỏ hơn đề xuất tiềm năng tác dụng điều trị.

Sự đáp ứng với liệu pháp kết hợp (Nhóm 5–8)

Ở nhóm 5, hợp chất (A) trong được phẩm kết hợp hai thành phần có chứa hợp chất (B) có kết quả ΔT là 366mm^3 , tương ứng với T/C là 39%, và sự ức chế sự tăng trưởng trung bình của khối u không đáng kể. Dược phẩm kết hợp này tăng cường không đáng kể so với hợp chất (A) trong trị liệu một thành phần ở nhóm 2 và hợp chất (B) trong trị liệu một thành phần ở Nhóm 3.

Ở Nhóm 6, hợp chất (A) trong được phẩm kết hợp hai thành phần có chứa cetuximab có kết quả ΔT là 114mm^3 , tương ứng với T/C là 12%, và sự ức chế rõ rệt ($P < 0,01$). Dược phẩm kết hợp này tăng cường không đáng kể so với hợp chất (A) trong trị liệu một thành phần ở nhóm 2 và cetuximab trong trị liệu một thành phần ở nhóm 4 ($P < 0,01$).

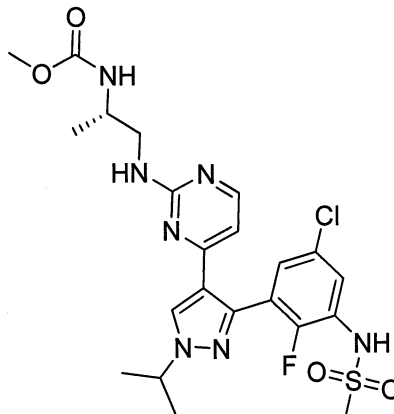
Ở nhóm 7, hợp chất (B) trong dược phẩm kết hợp hai thành phần có chứa cetuximab có kết quả ΔT là 459mm^3 , tương ứng với T/C là 49%, và sự ức chế không đáng kể. Dược phẩm kết hợp này tăng cường không đáng kể so với hợp chất (B) trong trị liệu một thành phần ở nhóm 3 và cetuximab trong trị liệu một thành phần ở nhóm 4.

Ở nhóm 8, dược phẩm kết hợp ba thành phần chứa hợp chất (A), hợp chất (B), và cetuximab có kết quả ΔT là -3mm^3 , tương ứng với T/T0 là -2%, và tác dụng rõ rệt ($P < 0,001$). Dược phẩm kết hợp này tăng cường điều trị rõ rệt so với hợp chất (A) trong trị liệu một thành phần ở nhóm 2 ($P < 0,001$), hợp chất (B) trong trị liệu một thành phần ở nhóm 3 ($P < 0,01$), và cetuximab trong trị liệu một thành phần ở nhóm 4 ($P < 0,001$). Hơn nữa, nó tăng rõ rệt so với dược phẩm kết hợp hai thành phần chứa hợp chất (A)/hợp chất (B) ở nhóm 5 và hợp chất (B)/cetuximab ở nhóm 7 ($P < 0,01$), và không đáng kể so với dược phẩm kết hợp hai thành phần chứa Hợp chất (A)/cetuximab ở nhóm 6.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp chứa:

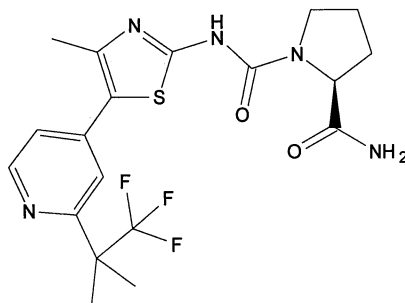
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR (Epidermal growth factor receptor – EGFR), trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



(B)

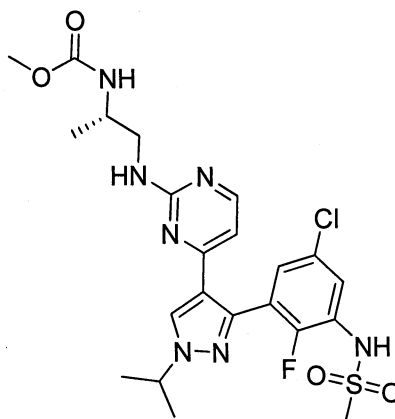
trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự.

2. Dược phẩm kết hợp kết hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib.

3. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế EGFR là cetuximab.

4. Dược phẩm kết hợp chứa:

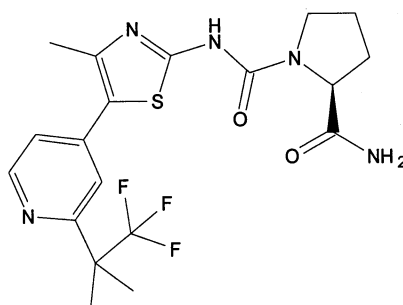
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B)

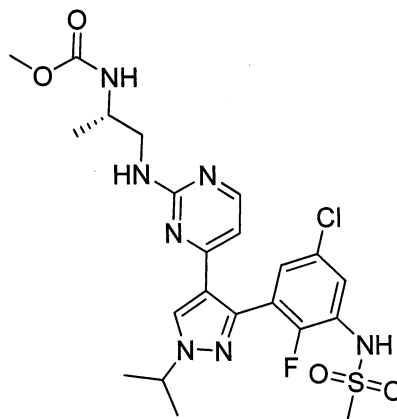


(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự; trong đó được phẩm để dùng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B) này.

5. Dược phẩm kết hợp chứa:

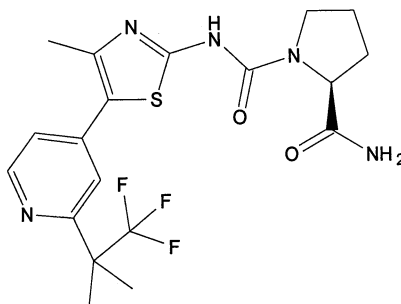
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):

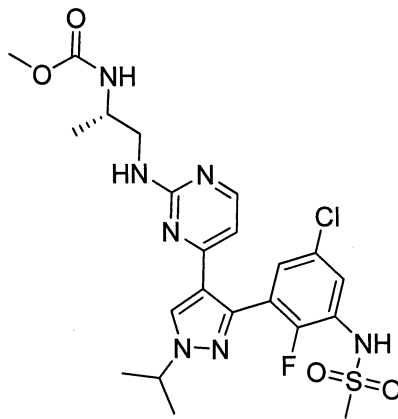


(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự; trong đó được phẩm để dùng trong việc bào chế thuốc để điều trị bệnh tăng sinh.

6. Dược phẩm kết hợp chứa:

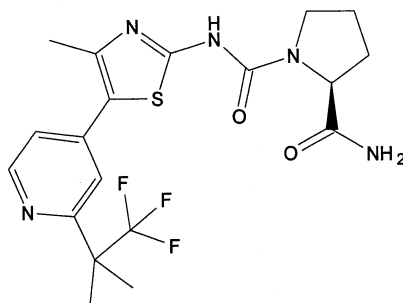
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):

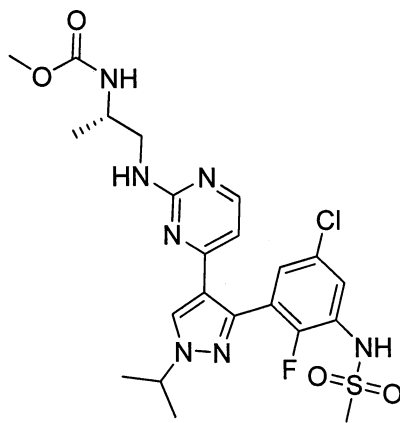


(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự; trong đó được phẩm đã nêu để sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị bệnh tăng sinh; trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf.

7. Dược phẩm kết hợp chứa:

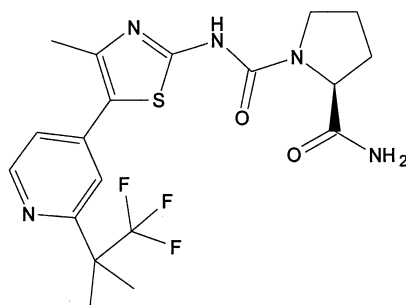
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B)



(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự;

trong đó được phẩm đã nêu để sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị bệnh tăng sinh;

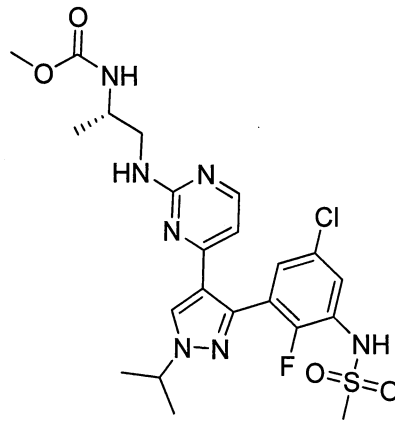
trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf;

trong đó đột biến B-Raf là đột biến V600;

trong đó đột biến V600 là đột biến V600E hoặc đột biến V600K.

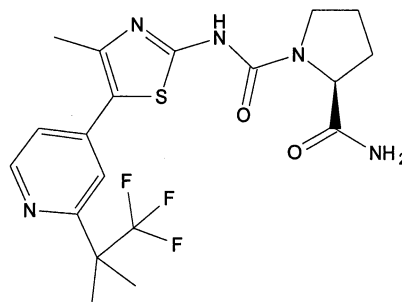
8. Dược phẩm kết hợp chứa:

(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

- (b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,
- (c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự;

trong đó dược phẩm đã nêu để sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị bệnh tăng sinh;

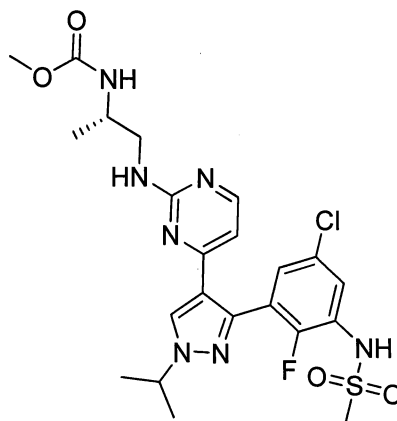
trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf;

trong đó đột biến B-Raf là đột biến V600;

trong đó bệnh tăng sinh này là bệnh ung thư đại trực tràng và được đặc trưng bởi đột biến V600E hoặc đột biến V600K.

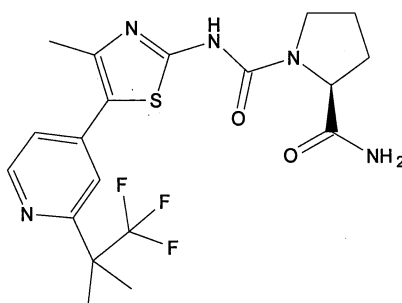
9. Dược phẩm kết hợp chứa:

- (a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

- (b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,
 (c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):

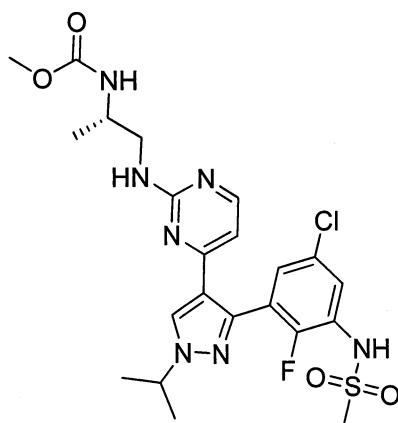


(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự; trong đó được phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B) này; trong đó chất ức chế B-Raf được dùng qua đường miệng ở lượng từ 10mg/ngày đến 1000mg/ngày.

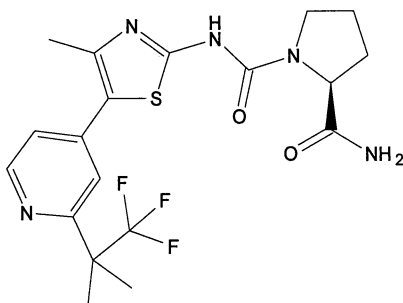
10. Dược phẩm kết hợp chứa:

- (a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

- (b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,
 (c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):

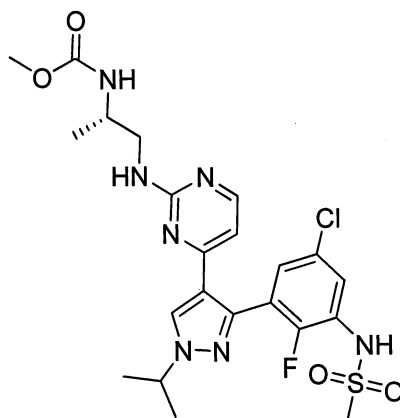


(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự; trong đó dược phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B) này; trong đó chất ức chế B-Raf được dùng qua đường miệng ở lượng từ 50mg/ngày đến 450mg/ngày.

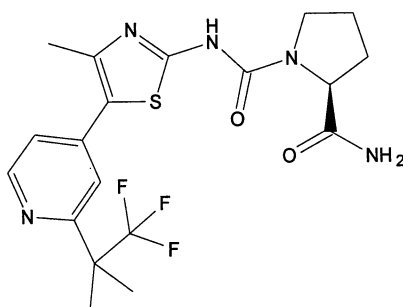
11. Dược phẩm kết hợp chứa:

- (a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

- (b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,
 (c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



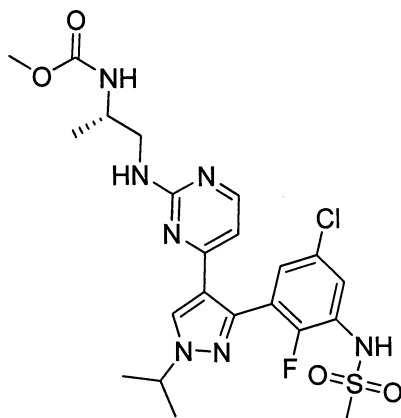
(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự; trong đó được phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B) này;

trong đó chất ức chế B-Raf được dùng một lần một ngày hoặc hai lần một ngày.

12. Dược phẩm kết hợp chứa:

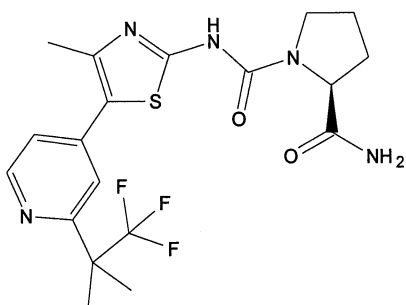
- (a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



(B)

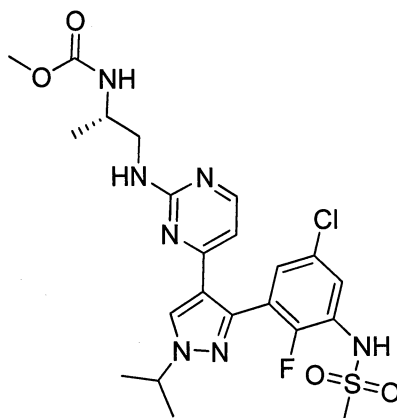
trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự;

trong đó dược phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B) này;

trong đó chất ức chế EGFR là cetuximab, trong đó cetuximab này được dùng qua đường truyền trong tĩnh mạch ở lượng từ 200mg/m² đến 400mg/m², sau đó là các liều hàng tuần ở lượng từ 125mg/m² đến 250mg/m².

13. Dược phẩm kết hợp chứa:

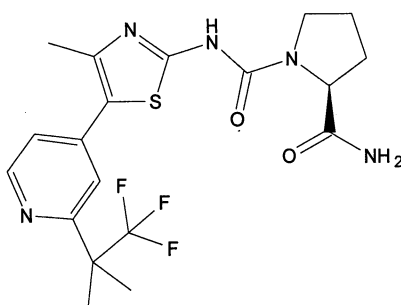
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



(B)

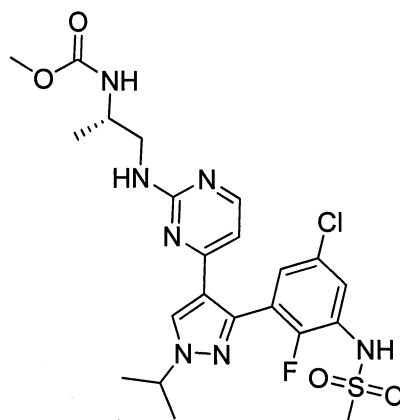
trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự;

trong đó được phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B)

trong đó hợp chất (B) được dùng qua đường miệng ở lượng từ 30mg/ngày đến 450mg/ngày.

14. Dược phẩm kết hợp chứa:

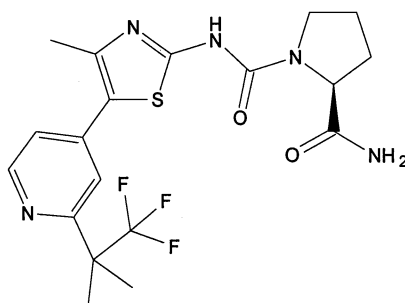
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



(B)

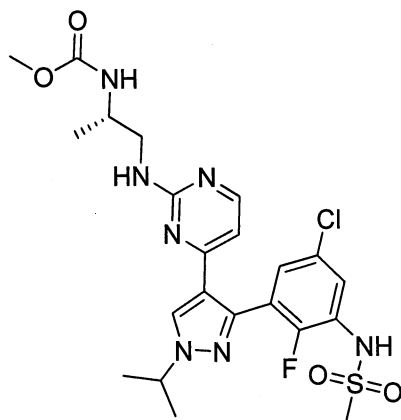
trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự;

trong đó được phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B)

trong đó hợp chất (B) được dùng qua đường miệng ở lượng từ 30mg/ngày đến 450mg/ngày; trong đó hợp chất (B) được dùng một lần một ngày hoặc hai lần một ngày.

15. Dược phẩm kết hợp chứa:

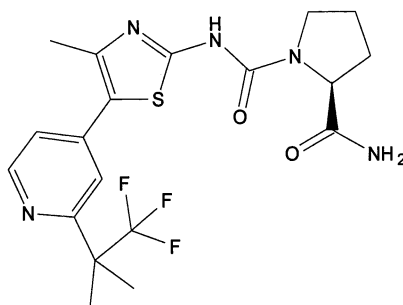
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



(B)

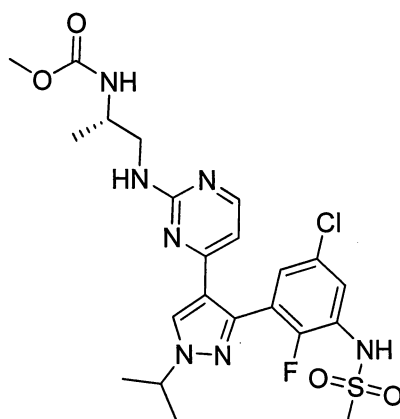
trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự; trong đó dược phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B)

trong đó chất ức chế EGFR là cetuximab, trong đó cetuximab này được dùng qua đường truyền trong tĩnh mạch ở lượng từ 200mg/m² đến 400mg/m², sau đó là các liều hàng tuần ở lượng từ 125mg/m² đến 250mg/m²;

trong đó chất ức chế B-Raf và cetuximab được dùng riêng lẻ.

16. Dược phẩm kết hợp chứa:

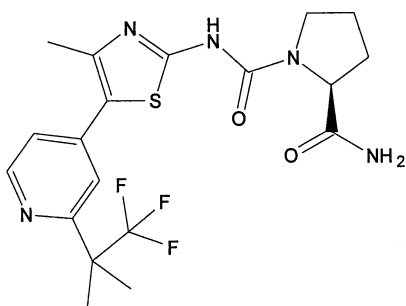
(a) chất ức chế B-Raf có công thức:



hoặc muối được dụng của nó,

(b) chất ức chế EGFR, trong đó chất ức chế EGFR là erlotinib hoặc cetuximab, và, tùy ý,

(c) chất ức chế PI3K- α , trong đó chất ức chế PI3K- α là hợp chất (B):



(B)

trong đó mỗi chất trong số chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR, và hợp chất (B) được bào chế ở dạng các chế phẩm bào chế đơn để dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự;

trong đó dược phẩm đã nêu để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng cần được điều trị bệnh, trong đó bệnh tăng sinh này được đặc trưng bởi đột biến B-Raf, bao gồm việc dùng đồng thời, riêng lẻ hoặc tuần tự lượng có hiệu quả điều trị của chất ức chế B-Raf, chất ức chế EGFR và hợp chất (B)

trong đó chất ức chế B-Raf được dùng qua đường miệng ở lượng từ 10mg/ngày đến 1000mg/ngày;

trong đó chất ức chế B-Raf và hợp chất (B) được dùng đồng thời.