



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 37829 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; A61P 35/00; A61K 31/517; A61K 31/506**
- (43) Date de publication : **31.01.2017**

-
- (21) N° Dépôt : **37829**
- (22) Date de Dépôt : **05.08.2013**
- (30) Données de Priorité : **07.08.2012 US 61/680,473**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/US2013/053619 04.02.2015
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **CAPONIGRO, Giordano ; STUART, Darrin ; MOUTOUH-DE PARSEVAL, Laure**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**

-
- (54) Titre : **COMBINAISONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT UN INHIBITEUR DE B-RAF, UN INHIBITEUR D'EGFR ET FACULTATIVEMENT UN INHIBITEUR DE PI3K ALPHA**
- (57) Abrégé : L'invention concerne une combinaison pharmaceutique comprenant (a) un inhibiteur de B-Raf, (b) un inhibiteur d'EGFR et facultativement (c) un inhibiteur de PI3K ; les utilisations d'une telle combinaison dans le traitement de maladies de prolifération ; et des méthodes de traitement d'un sujet souffrant d'une maladie de prolifération comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une telle combinaison.

المخلص

توليفة صيدلية تشتمل على (أ) مثبط B-Raf، (ب) مثبط EGFR و، اختياريًا، (ج) مثبط PI3K؛ استخدامات هذه التوليفة في معالجة الأمراض التكاثرية؛ وطرق علاج مريض يعاني 5 من مرض تكاثرى يشتمل على تعاطى كمية فعالة علاجياً من هذه التوليفة.

الوصف الكامل

مجال الاختراع

- توليفة من مثبط كيناز B-Raf ومثبط مستقبل عامل نمو بشرى (EGFR) يعرف أيضاً بـ ErbB-1 أو HER-1) و، اختياريًا، مثبط فوسفاتيديل إينوسيتول 3-كيناز (كينازات PI 3- أو PI3K) والذي يستخدم لعلاج أمراض تكاثرية. يتعلق هذا الاختراع أيضاً باستخدامات هذه التوليفة في علاج أمراض تكاثرية؛ لتركيبات صيدلانية لتوليفة عوامل وطرق علاج شخص يعاني من مرض تكاثرى تشتمل على تعاطى كمية فعالة علاجياً من هذه التوليفة للشخص.

خلفية الاختراع

- 10 تمثل كينازات البروتين عائلة كبيرة من البروتينات، والتي تلعب دور رئيسى فى تنظيم مجموعة كبيرة من العمليات الخلوية والحفاظ على السيطرة على الوظيفة الخلوية. وقد لوحظ نشاط الكيناز الشاذ فى العديد من الحالات المرضية التى تتضمن الأمراض التكاثرية الحميدة والخبثية واضطرابات التكاثر الخبيثة بالإضافة إلى الأمراض الناجمة عن التنشيط غير الملائم للأنظمة المناعية والعصبية.
- 15 تتضمن عائلة Raf لكينازات السيرين/الثريونين ثلاث أعضاء: C-Raf (أو Raf-1)، B-Raf وA-Raf. تم تحديد تنشيط آليات B-Raf فى ~70% من الأورام الميلانينية، 40% من الورم السرطانى الحليمى للغدة الدرقية، 30% من الورم السرطانى منخفض الدرجة للمبيض، و10% من سرطانات القولون والمستقيم. معظم طفرات B-Raf موجودة داخل نطاق الكيناز، باستبدال أحادى (V600E) يحدث لـ 80%. تنشيط البروتينات B-Raf المطفرة مسار Raf-MEK-ERK إما من خلال نشاط كيناز مرتفع تجاه MEK أو من خلال 20 تنشيط C-Raf. مثبط B-Raf فى العلاج المتحد الحالى يثبط العمليات الخلوية التى تتضمن كيناز B-Raf عن طريق إعاقه التسلسل التتابعى للإشارة فى خلايا السرطان هذه وحث ركود و/أو موت الخلايا فى نهاية المطاف. مثبطات B-Raf المفيدة فى التوليفات الحالية موصوفة

بصفة عامة وبصفة خاصة فى طلب البراءة WO2011/025927 PCT المنشور، والذى يدخل هنا بالكامل على سبيل المرجعية.

5 هناك ثلاث أنواع من كينازات-PI3 (PI3K). يتكون النوع الأول من الإنزيمات دايمرات مخلطة لها نطاق تنظيى (p85) ووحدة فرعية تحفيزية (p110)، والتي يوجد منها أربع نظائر: $p110\alpha$, $p110\beta$, $p110\delta$ و $p110\gamma$. يتم التعبير الجينى للنظائر α و β بتواجد مطلق؛ ترتبط α بشكل أساسى فى عكس اتجاه كينازات تيروزين المستقبل، بينما قد تتوسط β الإشارات من كل من المستقبلات المقترنة ببروتين-G ومن كينازات تيروزين المستقبل. يتم التعبير الجينى للنظائر δ و γ فى المقام الأول فى الخلايا اللمفاوية وتلعب دور هام فى تنظيم الاستجابات المناعية.

10 الحصول على وظيفة إرسال إشارة PI3K شائعة فى أنواع عديدة من السرطان البشرى وتتضمن تعطيل الجين الكابت للورم PTEN، تضخيم/التعبير الجينى الزائد أو تنشيط طفرات بعض كينازات تيروزين المستقبل (على سبيل المثال، $erbB3$, $erbB2$, EGFR)، تضخيم مناطق الجينوم التى تحتوى على AKT، تضخيم PIK3CA (ترميز الجين $p110\alpha$) والطفرات فى $p110\alpha$. تم اكتشاف أكثر من 30% من أنواع الورم الصلب المختلفة حديثاً لتحتوى على طفرات PIK3CA. من ترددات الطفرة هذه، PIK3CA هو أحد أكثر الجينات 15 المطفرة الشائعة المحددة فى السرطانات البشرية. مثبطات PI3K المفيدة فى الطريقة الحالية، والتي لها نشاط مثبط للنظير- α للكينازات-PI3، موصوفة فى WO2010/029082 والتي تدخل هنا على سبيل المرجعية.

20 EGFRs هى مستقبلات عبر الغشاء موجودة على أغشية الخلية. وبها مكون ارتباط بارخلوى، مكون عبر الغشاء ومكون كيناز تيروزين خلوى. تلعب EGFRs دور هام فى التحكم فى نمو، استماتة الخلية الطبيعية ووظائف خلوية أخرى. قد يودى الخلل فى تنظيم نشاط EGFR إلى تنشيط مستمر أو غير طبيعى للمستقبلات مما يسبب انقسام الخلية غير المنظم.

25 مثبطات مستقبل عامل النمو البشرى معروفة فى المجال. عادة، بها أى مثبطات كيناز تيروزين صغيرة الجزيئات، مثل إرلوتينيب وجيفيتينيب، أو أجسام مضادة أحادية النسيلة.

الأجسام المضادة لـ EGFR وأحادية النسيلة، مثل سيتوكسيماب وبانيتوموماب، هي مثبطات EGFR مفيدة خاصة للاستخدام في الاختراع الحالي. سيتوكسيماب، تحضيره واستخدامه لعلاج أمراض تكاثرية موصوف في البراءة الأمريكية رقم 6.217.866، والذي يدخل هنا على سبيل المرجعية. بانيتوموماب، تحضيره واستخدامه لعلاج الأمراض التكاثرية موصوف في البراءة الأمريكية رقم 6.235.833، والذي يدخل هنا على سبيل المرجعية.

5

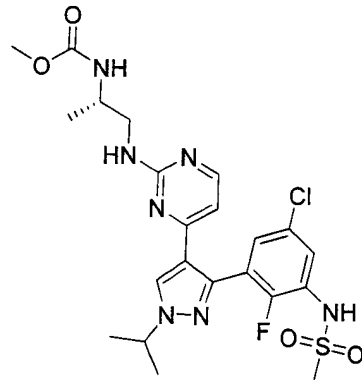
ملخص الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة علاجية تشتمل على: (أ) مثبط B-Raf، (ب) مثبط EGFR، و، اختياريًا، (ج) مثبط PI3K، المفيد للتعاوى المنفصل، المتزامن أو المتسلسل لمريض في حاجة له لعلاج أو الوقاية من مرض تكاثري.

10

يتعلق الاختراع الحالي خاصةً بتوليفة علاجية تشتمل على:

(أ) مثبط B-Raf بالصيغة



أو ملح مقبول صيدلياً منه (يشار إليه فيما بعد بالمركب A)،

(ب) مثبط EGFR، واختياريًا،

15

(ج) مثبط PI3K.

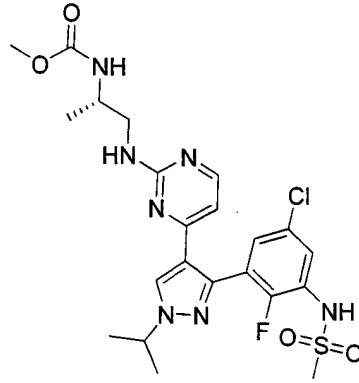
الوصف التفصيلي للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة علاجية تشتمل على: (أ) مثبط B-Raf، (ب) مثبط EGFR و، اختياريًا، (ج) مثبط PI3K، المفيد للتعاظم المنفصل، المتزامن أو المتسلسل لمريض في حاجة له لعلاج أو الوقاية من مرض تكاثرى.

يتعلق الاختراع الحالي خاصةً بتوليفة علاجية تشتمل على:

5

(أ) مثبط B-Raf بالصيغة



أو ملح مقبول صيدلياً منه (يشار إليه فيما بعد بـ "مركب A")،

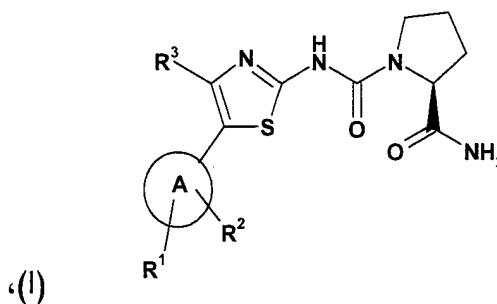
(ب) مثبط EGFR، و، اختياريًا،

(ج) مثبط PI3K، خاصةً مثبط PI3K α انتقائي.

- 10 يتعلق الاختراع الحالي خاصةً بتوليفة علاجية حيث مثبط EGFR هو مثبط تيروزين كيناز، مثل إيرلوتينيب أو جيفيتينيب، خاصةً إيرلوتينيب، وخاصةً حيث مثبط EGFR هو جسم مضاد أحادي النسيلة، على سبيل المثال، سيتوكسيماب أو بانيتوميوماب، خاصةً سيتوكسيماب.

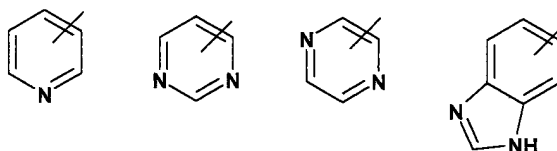
مثبطات PI3K معروفة في المجال. مثبط PI3K الاختياري هو خاصةً مثبط PI3K-

- 15 α انتقائي الذي يمثل مشتق 2- كربوكساميد أمينو حلقى يوريا الموصوف في WO2010/029082، خاصةً مركبات الصيغة (I)



حيث

A تمثل آريل مخلط مختار من المجموعة التي تتكون من:



- 5 R1 تمثل أحد البدائل التالية: (1) الكيل-C1-C7 غير مستبدل أو مستبدل، على نحو مفضل مستبدل، حيث تكون البدائل المذكورة مختارة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى تسعة من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، فلورو، أو واحد إلى اثنين من المجموعات الوظيفية التالية الكيل حلقى-C3-C5؛ (2) الكيل حلقى-C3-C5 مستبدل اختياريًا حيث يتم اختيار البدائل المذكورة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى أربعة من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، الكيل-C1-C4 (على نحو مفضل ميثيل)، فلورو، سيانو، أمينو كربونيل؛ (3) فنييل مستبدل اختياريًا حيث يتم اختيار البدائل المذكورة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى اثنين من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، هالو، سيانو، الكيل-C1-C7، الكيل أمينو-C1-C7، ثاني (الكيل-C1-C7) أمينو، الكيل أمينو كربونيل-C1-C7، ثاني (الكيل-C1-C7) أمينو كربونيل، الكوكسي-C1-C7؛ (4) أول أو ثاني أمين مستبدل اختياريًا؛ حيث يتم اختيار البدائل المذكورة على نحو مستقل من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، الكيل-C1-C7 (الذي يكون غير مستبدل أو مستبدل بديل واحد أو أكثر مختار من المجموعة التي تتكون من ديوتيريوم، فلورو، كلورو، هيدروكسي)، فنييل سلفونيل (الذي يكون غير مستبدل أو مستبدل بواحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد، من الكيل-C1-C7،

الكوكسي-C1-C7 ، ثانی (الکیل-C1-C7) (أمینو- الكوكسي-C1-C7)؛ (5) سلفونیل
مستبدل؛ حيث يتم اختيار البديل المذكور من المجموعات الوظيفية التالية: الکیل-C1-
C7(الذى يكون غير مستبدل أو مستبدل ببديل واحد أو أكثر مختار من المجموعة التي تتكون
من ديوتيريوم، فلورو)، بيروليدينو، (الذى يكون غير مستبدل أو مستبدل ببديل واحد أو أكثر
مختار من المجموعة التي تتكون من ديوتيريوم، هيدروكسي، أوكسو؛ خاصةً أوكسو واحد)؛ 5
(6) فلورو، كلورو؛

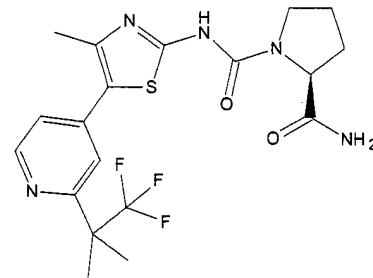
R2 تمثل هيدروجين؛

R3 تمثل (1) هيدروجين، (2) فلورو، كلورو، (3) ميثيل مستبدل اختياريًا، حيث
تكون البدائل المذكورة مختارة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى
ثلاثة من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، فلورو، كلورو، ثاني ميثيل أمينو. 10

الشقوق والرموز كما تم استخدامها في تعريف مركب الصيغة لها المعاني المبينة في

WO2010/029082.

مثبط PI3K المفضل هو مركب الذى يتم وصفه على وجه التحديد فى
WO2010/029082. مثبط PI3K- α الانتقائى المفضل جداً للاختراع الحالى هو (S)-
بيروليدين-2.1- ثانى حمض كربوكسيلك 2- أميد 1- (4- ميثيل-5- [2]-2.2.2- ثالث
فلورو-1.1- ثانى ميثيل- إيثيل)- بيريدين-4- [يل]- ثيازول-2- {يل}- أميد) أو ملح
مقبول صيدلياً منه، بالصيغة



(يشار إليه هنا بـ "المركب B").

فيما يلي، التوليفات المزدوجة من المركب A ومثبط EGFR، التوليفات الثلاثية من المركب A، مثبط EGFR ومثبط PI3K بالصيغة A وبشكل أكثر تحديداً التوليفات المزدوجة من المركب A وسيتوكسيماب والتوليفة الثلاثية من المركب A، سيتوكسيماب والمركب B سيتم الإشارة إليها كتوليفة الاختراع.

5 يتعلق الاختراع الحالي خاصةً بتوليفة الاختراع المفيدة للتعاوى المنفصل، المتزامن أو المتسلسل لمريض في حاجة لها لعلاج أو الوقاية من مرض تكاثرى.

ويتعلق الاختراع الحالي أيضاً بتوليفة الاختراع للاستخدام في تحضير تركيبة صيدلانية أو دواء لمعالجة أو الوقاية من مرض تكاثرى في مريض في حاجة لها.

10 ويتعلق الاختراع الحالي أيضاً باستخدام توليفة الاختراع لتحضير تركيبة صيدلانية أو دواء لمعالجة أو الوقاية من مرض تكاثرى.

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لعلاج مريض يعاني من مرض تكاثرى تشتمل على تعاوى المريض المذكور لتوليفة الاختراع بكمية التي تكون فعالة علاجياً بشكل مشترك ضد مرض تكاثرى.

15 يوفر الاختراع الحالي أيضاً مجموعة تجارية تشتمل على عوامل علاجية مثل توليفة الاختراع، جنباً إلى جنب مع التعليمات الخاصة بالتعاوى المتزامن، المنفصل أو المتسلسل لها للاستخدام في تأخير تقدم أو معالجة مرض تكاثرى.

يتم تعريف المصطلحات العامة المستخدمة هنا بواسطة المعانى التالية، ما لم يذكر خلاف ذلك صراحةً:

20 يتم استخدام المصطلحات "يشتمل على" و"يتضمن" هنا بالمعنى المفتوح وغير المحدود لها ما لم يذكر خلاف ذلك.

ينبغي تفسير مصطلحات "التكثير" و"التعريف" والإشارات المماثلة في سياق وصف الاختراع (خاصةً في سياق عناصر الحماية التالية) على أنها تغطي كل من المفرد والجمع، ما لم يذكر خلاف ذلك هنا أو يتعارض بوضوح مع السياق. حيث يتم استخدام صيغة الجمع

للمركبات، الأملاح، وما شابه ذلك، ويؤخذ هذا على أنه يعنى أيضاً مركب، ملح واحد، أو ما شابه ذلك.

يعرف المصطلح "توليفة"، "توليفة علاجية" أو "توليفة صيدلية"، كما هو مستخدم هنا، إما توليفة ثابتة فى شكل وحدة جرعة واحدة أو مجموعة من الأجزاء للتعاطى المشترك حيث قد يتم تعاطى المركب A والمركب B على نحو مستقل فى نفس الوقت أو بشكل منفصل 5 خلال فترات زمنية مما يسمح بأن يظهر شركاء التوليفة تأثير تعاونى، على سبيل المثال، تآزرى.

يتم تعريف المصطلح "تركيبة صيدلية" هنا للإشارة إلى خليط أو محلول يحتوى على عامل علاجى واحد على الأقل ليتم تعاطيه لمريض، على سبيل المثال، حيوان ثديى أو إنسان، من أجل الوقاية من أو علاج مرض أو حالة معينة تصيب الثدييات. 10

يتم تعريف المصطلح "مقبول صيدلياً" هنا للإشارة إلى تلك المركبات، المواد، التركيبات و/أو أشكال الجرعة، التى تكون، ضمن نطاق الحكم الطبى السليم، مناسبة للاتصال بأنسجة مريض، على سبيل المثال، حيوان ثديى أو إنسان، بدون سمية مفرطة، تهيج الاستجابة للحساسية ومضاعفات المشكلة الأخرى المتناسبة مع نسبة فائدة/خطر معقولة.

يتم تعريف المصطلح "تحضير مشترك" هنا للإشارة خاصةً إلى "مجموعة من الأجزاء" بمعنى أن يكون من الممكن إعطاء جرعات شركاء التوليفة (أ) و(ب) كما تم تعريفه سابقاً على نحو مستقل أو باستخدام توليفات ثابتة مختلفة بكميات فائقة من شركاء التوليفة (أ) و(ب)، أى، فى وقت واحد أو فى نقاط زمنية مختلفة. ويمكن بعد ذلك على سبيل المثال، تعاطى أجزاء المجموعة فى وقت واحد أو على مراحل زمنية، أى فى نقاط زمنية مختلفة وفى فترات زمنية متساوية أو مختلفة لأى جزء من مجموعة الأجزاء. قد تختلف نسبة 20 الكميات الكلية من شريك التوليفة (أ) إلى شريك التوليفة (ب) التى يتم تعاطيها فى التحضير المشترك، على سبيل المثال، من أجل مواجهة احتياجات سكانية فرعية لمريض مطلوب معالجته أو احتياجات مريض واحد.

يتم تعريف المصطلح "تعاطى مشترك" أو "تعاطى متحد" كما هو مستخدم هنا على أنه يشمل تعاطى العوامل العلاجية المختارة لمريض واحد، والمقصود بها أن تتضمن أنظمة 25

المعالجة التي فيها لا يتم بالضرورة تعاطى العوامل بواسطة نفس طريقة التعاطى أو فى نفس الوقت.

- يشتمل المصطلح "علاج" أو "معالجة" كما هو مستخدم هنا على معالجة لتلطيف، تقليل أو تخفيف عرض واحد على الأقل فى مريض أو إحداث تأخير لتطور مرض. على سبيل المثال، يمكن أن تكون المعالجة هى تقليل لواءد أو العديد من أعراض اضطراب أو القضاء 5 التام على اضطراب، مثل السرطان. بالمعنى الوارد فى الاختراع الحالى، يشير المصطلح "علاج" أيضاً إلى كبح، تأخير بداية (أى، الفترة السابقة للمظهر الإكلينيكي لمرض) و/أو تقليل خطر تطور أو تفاقم مرض. يتم استخدام المصطلح "حماية" هنا ليعنى منع، تأخير أو علاج، أو جميعهم، حسب الاقتضاء، تطور أو استمرارية أو تفاقم مرض فى مريض.
- 10 المصطلح "نشط علاجياً بشكل مشترك" أو "تأثير علاجى مشترك" يعنى أنه قد يتم إعطاء العوامل العلاجية بشكل منفصل (بطريقة مراحل زمنية، خاصة طريقة محددة التسلسل) فى الفترات الزمنية التي يفضلونها، فى حيوان من ذوات الدم الحار، خاصة الإنسان، ليتم معالجته، لا يزال يظهر تفاعل (على نحو مفضل تآزرى) (تأثير علاجى مشترك). إذا ما كانت هذه هى الحالة التي يمكن، ضمن أمور أخرى، تحديدها عن طريق اتباع مستويات الدم، 15 مما يبين أن كل من المركبات موجودة فى دم المريض المطلوب معالجته على الأقل خلال فترات زمنية معينة.
- المصطلح "كمية فعالة دوائياً" أو "كمية فعالة إكلينيكيًا" أو "كمية فعالة علاجياً" لتوليفة من العوامل العلاجية هى كمية كافية لتوفير تحسن ملحوظ على العلامات والأعراض الأساسية التي يمكن ملاحظتها إكلينيكيًا للاضطراب المعالج بواسطة التوليفة.
- 20 يتضمن المصطلح "شخص" أو "مريض" كما هو مستخدم هنا الحيوانات، التي تكون قابلة للمعانة من أو الإصابة بالسرطان أو أى اضطراب يشمل، بشكل مباشر أو غير مباشر، السرطان. تتضمن الأمثلة على المرضى الثدييات، على سبيل المثال، الأشخاص، الكلاب، الأبقار، الخيول، الخنازير، الأغنام، الماعز، القطط، الفئران، الأرانب، الجرذان والحيوانات غير البشرية المعدلة وراثياً. فى التجسيم المفضل، المريض هو إنسان، على سبيل المثال، 25 إنسان يعانى من، فى خطر المعاناة من، أو يحتمل أن يكون قابل للمعانة من السرطانات.

المصطلح "حوالى" أو "تقريباً" يكون له معنى فى حدود 10%، المفضل أكثر فى حدود 5%، لقيمة أو مدى معين.

قد يتم تعاطى المركب A و/أو المركب B فى شكل حر أو فى شكل ملح مقبول صيدلياً.

- 5 يتضمن "ملح مقبول صيدلياً"، كما هو مستخدم هنا، ما لم يذكر خلاف ذلك، أملاح المجموعات الحمضية والقاعدية التى قد تكون موجودة فى مركبات الاختراع الحالى. مركبات الاختراع الحالى التى هى قاعدية بطبيعتها قادرة على تكوين مجموعة واسعة من الأملاح مع الأحماض العضوية وغير العضوية المختلفة. الأحماض التى ربما يتم استخدامها لتحضير أملاح إضافة حمض مقبولة صيدلياً لمثل هذه المركبات القاعدية فى الاختراع الحالى هى تلك التى تكون أملاح إضافة حمض غير سامة، أى، الأملاح التى تحتوى على أنيونات مقبولة صيدلياً، مثل الأميتات، البنزوات، البروميد، الكلوريد، السيترات، الفيومارات، الهيدروبروميد، الهيدروكلوريد، اليوديد، اللاكتات، الماليت، المانديلات، النترات، الأوكسالات، الساليسيلات، السكسينات، وأملاح الطرترات.

- ما لم ينص على خلاف ذلك، أو يشار بوضوح من خلال النص، أو لا ينطبق، تتضمن الإشارة إلى العوامل العلاجية المفيدة فى توليفة الاختراع كل من القاعدة الحرة للمركبات، وجميع أملاح المركبات المقبولة صيدلياً.

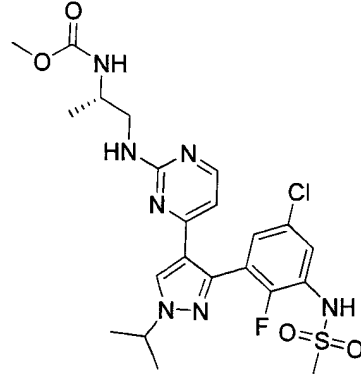
- يتعلق الاختراع الحالى بالأخص بتوليفة الاختراع المفيدة فى علاج أو الوقاية من مرض تكاثرى فى شخص يحتاج لهذا. فى هذا التجسيم للاختراع الحالى، يتم استخدام توليفة الاختراع لعلاج أو الوقاية من مرض تكاثرى يشتمل على إعطاء علاج توليفة إلى شخص، يشتمل على كمية فعالة من المركب A وكمية فعالة من مثبط EGFR مثل مثبط EGFR 20 لجسم مضاد أحادى النسيلة، خاصةً، سيتوكسيماب أو بانيتوميوماب، خاصةً سيتوكسيماب. على نحو مفضل، يتم تعاطى هذه العوامل بجرعات فعالة علاجياً والتى، عند اتحادها، تضىفى تأثيراً مفيداً. قد يكون التعاطى منفصل، مترامن أو متسلسل.

- ويتعلق الاختراع الحالى أيضاً بتوليفة الاختراع المفيدة لعلاج أو الوقاية من مرض تكاثرى فى مريض فى حاجة لها. فى هذا التجسيم للاختراع الحالى، يتم استخدام توليفة

الاختراع لمعالجة أو الوقاية من مرض تكاثرى تشتمل على تعاطى مريض لعلاج توليفة ثلاثية، تشتمل على كمية فعالة من المركب A، كمية فعالة من مثبط EGFR، مثل مثبط EGFR لجسم مضاد أحادى النسيلة، خاصةً، سيتوكسيماب أو بانيتوميوماب، خاصةً سيتوكسيماب، وكمية فعالة من مثبط PI3K- α انتقائى، خاصةً مركب الصيغة A، على نحو مفضل المركب B. على نحو مفضل، يتم تعاطى هذه العوامل بجرعات فعالة علاجياً التى، عند اتحادها، تعطى تأثيراً مفيداً. قد يكون التعاطى منفصل، متزامن و/أو متسلسل.

وبالتالى يتعلق الاختراع الحالى على الأخص بتوليفة من

(أ) مثبط B-Raf بالصيغة

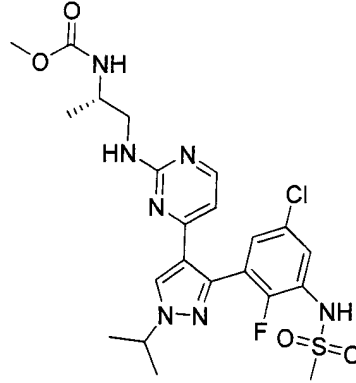


أو ملح مقبول صيدلياً منه، و

(ب) مثبط EGFR الذى يمثل سيتوكسيماب.

وأيضاً، يتعلق الاختراع الحالى خاصةً بتوليفة ثلاثية من

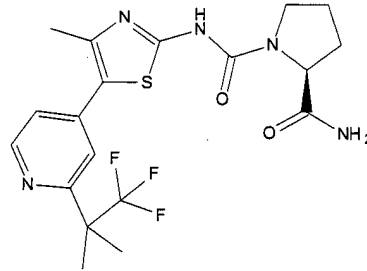
(أ) مثبط B-Raf بالصيغة



أو ملح مقبول صيدلياً منه،

(ب) مثبط EGFR الذي يمثل سيتوكسيماب، و

(ج) مثبط PI3K بالصيغة ا، خاصةً مثبط PI3K بالصيغة



5

في أحد التجسيمات، يكون المرض التكاثرى هو السرطان. يتم استخدام مصطلح "سرطان" هنا ليقصد به مدى واسع من الأورام، تتضمن جميع الأورام الصلبة وسرطانات الدم. تتضمن أمثلة على مثل هذه الأورام ولكنها لا تقتصر على الأورام الحميدة أو الخبيثة للمخ، الرئة (وبالأخص سرطان الرئة للخلية الصغيرة وسرطان الرئة للخلية غير الصغيرة)، الخلية الحرشفية، المثانة، المعدة، البنكرياس، الثدي، الرأس والرقبة، الكلية، الحالب، المبيض، البروستاتا، القولون والمستقيم، المرء، الخصية، أمراض النساء (مثل: الأورام اللحمية الرحمية، سرطان قناة فالوب، بطانة الرحم، عنق الرحم، المهبل أو الفرج)، الغدة الدرقية، البنكرياس، العظام، الجلد، سرطان الجلد، الرحم، المبيض، المستقيم، فتحة الشرج، القولون، الخصية، داء هودجكن، المرء، الأمعاء الدقيقة، نظام الغدد الصماء (مثل: الغدة الدرقية،

10

الغدة الجاردرقية، أو الغدة الكظرية)، الأورام اللحمية من الأنسجة الرخوة، مجرى البول، القضيب، اللوكيميا، الأورام الليمفاوية، أورام الجهاز العصبي المركزي، الأورام اللحمية، المايلوما، الصفراء، الكبد، الورم العصبي الليفي، ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML)، متلازمات خلل التنسج النقوي (MDS)، ساركوما كابوزي.

- 5 في تجسيم آخر للاختراع الحالي، يكون المرض التكاثرى هو سرطان الجلد، سرطان الرئة (يتضمن سرطان الرئة للخلية غير الصغيرة (NSCLC)، سرطان القولون والمستقيم (CRC)، سرطان الثدي، سرطان الكلية مثل على سبيل المثال: سرطان الخلية الكلوية (RCC)، سرطان الكبد، سرطان بطانة الرحم، ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML)، متلازمات خلل التنسج النقوي (MDS)، سرطان الغدة الدرقية، وبالأخص سرطان الغدة الدرقية الحليمي، سرطان البنكرياس، الورم العصبي الليفي أو سرطان الخلايا الكبدية.
- 10

- في تجسيم آخر للاختراع الحالي، يكون المرض التكاثرى هو الورم الصلب. يعنى مصطلح "الورم الصلب" خصوصاً سرطان الجلد، سرطان الثدي، سرطان المبيض، سرطان القولون والمستقيم، وعادةً القناة الهضمية، سرطان عنق الرحم، سرطان الرئة (يتضمن سرطان الرئة للخلية الصغيرة وغير الصغيرة)، سرطان الرأس والرقبة، سرطان المثانة، سرطان البروستاتا أو ساركوما كابوزي. تثبط التوليفة الحالية نمو الأورام الصلبة وأيضاً 15 الأورام السائلة. وأيضاً، اعتماداً على نوع الورم والتوليفة الخاصة المستخدمة، يمكن الحصول على تقلص في حجم الورم. توليفة الاختراع المبينة هنا مناسبة أيضاً لمنع الانتشار النقلي للأورام ونمو أو تطور الانبثاثات الصغرى. توليفة الاختراع المبينة هنا مناسبة لعلاج مرضى سوء التشخيص، وخصوصاً مثل هؤلاء مرضى سوء التشخيص الذين يعانون من سرطان الجلد المنتشر، سرطان القولون والمستقيم أو البنكرياس.
- 20

في تجسيم آخر، يكون المرض التكاثرى هو سرطان الجلد أو سرطان القولون والمستقيم، خاصةً سرطان القولون والمستقيم.

توليفة الاختراع مفيدة بالأخص في علاج السرطانات التي بها تعديل وراثي في مسار تنبيغ إشارة RAS/ RAF/ MEK مثل، على سبيل المثال، طفرة B-Raf أو التضخيم الجيني.

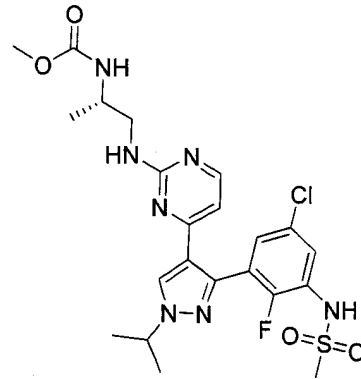
25

في أحد التجسيمات المهمة، يتميز السرطان المراد علاجه بطفرة في B-Raf، مثل سرطان القولون والمستقيم ذو طفرة في B-Raf. بالأخص، طفرة B-Raf هي طفرة V600، على سبيل المثال طفرة V600E, V600K أو V600G.

وبالتالي، يتعلق الاختراع الحالي خاصةً بطريقة لعلاج سرطان القولون والمستقيم الذي يتميز بطفرة B-Raf، والتي تشتمل على تعاطي كمية فعالة علاجياً من توليفة الاختراع 5 لمريض في حاجة لها.

وبشكل خاص أكثر، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لعلاج سرطان القولون والمستقيم الذي يتميز بطفرة B-Raf، والتي تشتمل على تعاطي كمية فعالة علاجياً من توليفة من

(أ) مثبط B-Raf بالصيغة



10

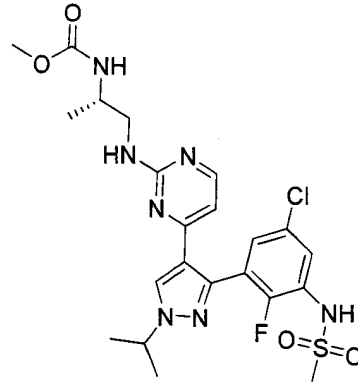
أو ملح مقبول صيدلياً منه، و

(ب) مثبط EGFR الذي يمثل سيتوكسيماب.

وأيضاً، يتعلق الاختراع الحالي خاصةً بطريقة لعلاج سرطان القولون والمستقيم الذي يتميز بطفرة B-Raf، والتي تشتمل على تعاطي كمية فعالة علاجياً من توليفة ثلاثية من

15

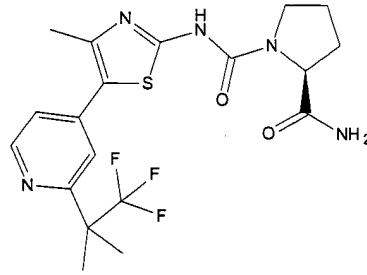
(أ) مثبط B-Raf بالصيغة



أو ملح مقبول صيدلياً منه،

(ب) مثبط EGFR الذي يمثل سيتوكسيماب، و

(ج) مثبط PI3K بالصيغة ا، خاصةً مثبط PI3K بالصيغة



5

في أحد التجسيمات الهامة لكل من هذه الطرق، طفرة B-Raf هي طفرة V600،
على سبيل المثال طفرة V600E, V600K أو V600G.

تكون طبيعة الأمراض النكاثرية متعددة العوامل. تحت ظروف معينة. قد يتم دمج
عقاقير بآليات مختلفة للعمل. ومع ذلك، مجرد اعتبار أن أي توليفة من العوامل العلاجية لها
طريقة عمل مختلفة لا يؤدي بالضرورة إلى توليفات بتأثيرات مفيدة.

10

قد ينتج عن تعاطي توليفة الاختراع الصيدلانية ليس فقط تأثير مفيد، على سبيل المثال
تأثير علاجي تآزري، مثل فيما يتعلق بتخفيف، تأخير تقدم أو تثبيط الأعراض، ولكن أيضاً
تأثيرات مفيدة أخرى مفاجئة، على سبيل المثال آثار جانبية أقل، استجابة دائمة أكثر، تحسين

جودة الحياة أو انخفاض معدلات المرض، مقارنةً بعلاج واحد يطبق فقط أحد العوامل العلاجية صيدلياً المستخدمة في توليفة الاختراع.

5 هناك فائدة إضافية وهي إمكانية استخدام جرعات أقل من العوامل العلاجية لتوليفة الاختراع، على سبيل المثال، أن الجرعات لا تحتاج فقط في كثير من الأحيان أن تكون أصغر، ولكن يتم تطبيقها أيضاً أقل كثيراً، أو يمكن أن تستخدم لتقليل حدوث الآثار الجانبية 5 الملاحظة مع أحد شركاء التوليفة بمفرده. هذا وفقاً لرغبات ومتطلبات المرضى المراد علاجهم.

يمكن أن تظهر نماذج الاختبار المقررة أن توليفة الاختراع ينتج عنها الآثار المفيدة التي تم وصفها هنا من قبل. الخبير في هذا المجال متمكن بالكامل من اختيار نموذج اختبار 10 ذو صلة لإثبات مثل هذه الآثار المفيدة. قد يتم توضيح النشاط الفارماكولوجي لتوليفة الاختراع، على سبيل المثال، في دراسة إكلينيكية أو في نموذج حيوان كما هو موصوف أساساً فيما يلي.

بتحديد تفاعل تآزري بين واحد أو أكثر من المكونات، قد يتم قياس المدى الأمثل للتأثير ونطاقات الجرعة المطلقة لكل مكون للتأثير نهائياً من خلال تعاطي المكونات خلال 15 نطاقات نسبة w/w مختلفة وجرعات لمرضى بحاجة للعلاج. بالنسبة للبشر، تعقيد وتكلفة تنفيذ الدراسات الإكلينيكية على المرضى قد تجعل من غير العملي استخدام شكل الاختبار هذا كنموذج أولى للتآزر. ومع ذلك، يمكن أن تكون ملاحظة التآزر في جنس واحد تنبؤية للتأثير في جنس آخر ونماذج حيوانات موجودة، كما هو موصوف هنا، لقياس التأثير التآزري يمكن أيضاً استخدام نتائج هذه الدراسات للتنبؤ بنطاقات نسبة الجرعة الفعالة والجرعات المطلقة 20 وتركيزات البلازما المطلوبة في جنس آخر من خلال تطبيق طرق تتعلق بالحرثك الدوائية/الديناميكا الدوائية. تقترح الارتباطات المنشأة بين نماذج الأورام والتأثيرات المرئية في الانسان أنه قد يتم إثبات التآزر في الحيوانات، على سبيل المثال، من خلال نماذج الطعوم الأجنبية أو في خطوط خلية مناسبة.

يتم عموماً تعاطى المركب A عن طريق الفم بجرعة فى المدى من 10 مجم إلى 1000 مجم فى اليوم، على سبيل المثال 50 مجم إلى 450 مجم فى اليوم، أو 100 مجم إلى 400 مجم فى اليوم. يمكن تعاطى الجرعة اليومية وفقاً لجدول زمنى qd أو bid.

تعطى المعلومات الموصوفة للعلامة التجارية ERBUTUX® للسيتوكسيماب تعليمات بأن يتم التعاطى مبدئياً بجرعة 400 مجم/م² كتسريب ويريدى لمدة 120- دقيقة متبوعة 5 بجرعات أسبوعية بمعدل 250 مجم/م² مسربة خلال 60 دقيقة. يتم تعاطى السيتوكسيماب وفقاً للمعلومات الموصوفة عند استخدامه فى التوليفات الحالية. ومع ذلك، يكون من الممكن أيضاً تخفيض الجرعة. وبالتالي، وفقاً للاختراع الحالى، يتم تعاطى السيتوكسيماب مبدئياً بجرعة من 200 إلى 400 مجم/م² متبوعة بجرعات أسبوعية من 125 إلى 250 مجم/م².

10 يتم عموماً تعاطى المركب B عن طريق الفم بجرعة فى المدى من 30 مجم إلى 450 مجم فى اليوم، على سبيل المثال 100 إلى 400 مجم فى اليوم. يمكن تعاطى الجرعة اليومية وفقاً للجدول الزمنى qd أو bid.

15 هناك هدف واحد من هذا الاختراع وهو توفير تركيبة صيدلانية، تشتمل على توليفة الاختراع التى تكون فعالة علاجياً بشكل مشترك ضد مرض تكاثرى. فى هذه التركيبة، يمكن تعاطى شركاء التوليفة المركب A و/أو المركب B فى مستحضر منفرد أو شكل جرعة وحدة، يتم تعاطيها فى نفس الوقت ولكن بشكل منفصل، أو يتم تعاطيها بالتسلسل بواسطة أى طريقة مناسبة. على نحو مفضل، يتم تعاطى أشكال الجرعة عن طريق الفم من المركب A والمركب B فى نفس الوقت ولكن بشكل منفصل.

20 يتم عادةً تعاطى مثبط EGFR للجسم المضاد أحادى النسيلة بشكل منفصل كتسريب فى الوريد، على نحو مفضل وفقاً لجدول زمنى مرة واحدة أسبوعياً عندما يكون مثبط EGFR هو السيتوكسيماب.

فى أحد التجسيمات، يتعلق الاختراع الحالى أيضاً بتوليفة الاختراع للاستخدام فى تحضير تركيبة صيدلانية أو دواء لعلاج أو الوقاية من مرض تكاثرى فى شخص يحتاج إلى هذا.

قد يتم تعاطي شركاء التوليفة الفرادى لتوليفة الاختراع على نحو منفصل فى أوقات مختلفة خلال فترة العلاج أو فى وقت واحد فى أشكال توليفة مقسمة أو فردية. ولذلك يفهم الاختراع على أنه يشمل كل أنظمة المعالجة المترامنة أو بالتناوب ويجب تفسير المصطلح "تعاطي" وفقاً لذلك.

- 5 قد تتفاوت الجرعة الفعالة لكل من شركاء التوليفة المستخدمين فى توليفة الاختراع اعتماداً على المركب الخاص أو التركيبية الصيدلية المستخدمة، طريقة التعاطي، الحالة المعالجة، وشدة الحالة المعالجة. وبالتالي، يتم اختيار نظام الجرعة لتوليفة الاختراع وفقاً لعدة عوامل تتضمن طريقة التعاطي ووظائف الكلى والكبد للمريض. يستطيع الطبيب السريرى أو الطبيب ذو الخبرة العادية أن يحدد بسهولة ويصف الكمية الفعالة من العوامل العلاجية الفردية المطلوبة لتخفيف، مواجهة أو كبح تقدم الحالة.
- 10

تعتمد النسب المثلى، الجرعات المنفردة والمدمجة، وتركيزات شركاء التوليفة (أ) و (ب) لتوليفة الاختراع التى تنتج فعالية بدون سمية على حركية توافر العوامل العلاجية للمواضع المستهدفة، ويتم تحديدها باستخدام الطرق المعروفة لأولئك الخبراء فى المجال.

- قد تتطلب الجرعة الفعالة لكل من شركاء التوليفة تعاطي متكرر أكثر لأحد المركبات مقارنةً بالمركب (المركبات) الأخرى فى التوليفة. وبالتالي، للسماح بإعطاء جرعة مناسبة، قد 15 تحتوى المنتجات الصيدلية المعبأة على شكل جرعة واحد أو أكثر الذى يحتوى على توليفة من المركبات، وشكل جرعة واحد أو أكثر الذى يحتوى على أحد توليفات المركبات، ولكن ليس المركب (المركبات) الأخرى للتوليفة.

- عندما يتم تطبيق شركاء التوليفة، التى يتم استخدامها فى توليفة الاختراع، فى شكل أدوية فردية كما يتم تسويقها، يمكن أن تكون جرعتها وطريقة تعاطيها وفقاً للمعلومات 20 المكتوبة على نشرة العبوة للدواء المسوق الخاص، إذا لم يرد ذكرها هنا بخلاف ذلك.

يمكن تحديد المثلى لكل شريك توليفة لعلاج مرض تكاثرى تجريبياً لكل فرد باستخدام طرق معروفة وسوف تعتمد على عدة عوامل، بما فى ذلك، ولكن ليس على سبيل الحصر، درجة تقدم المرض؛ العمر، وزن الجسم، الصحة العامة، الجنس والنظام الغذائى للفرد؛ وقت

وطريقة التعاطى، والأدوية الأخرى التى يأخذها الفرد. قد يتم إنشاء الجرعات المثلى باستخدام اختبار روتينى وإجراءات معروفة جيداً فى المجال.

سوف تتفاوت كمية كل شريك توليفة والتى قد يتم دمجها مع المواد الناقلة لإنتاج شكل جرعة فردى اعتماداً على الفرد المعالج وطريقة التعاطى الخاصة. فى بعض التجسيمات سوف تحتوى أشكال جرعة الوحدة التى تحتوى على توليفة من العوامل كما هو موصوف هنا 5 على كميات من كل عامل من التوليفة التى يتم تعاطيها عادةً عند تعاطى العوامل منفردة.

قد يتفاوت تكرار الجرعة اعتماداً على المركب المستخدم والحالة الخاصة المطلوب علاجها أو الوقاية منها. قد يتم متابعة المرضى عادةً بالنسبة للفعالية العلاجية باستخدام فحوصات مناسبة للحالة المطلوب علاجها أو الوقاية منها، والتى سوف تكون مألوفة لأولئك الخبراء العاديين فى المجال. 10

يتعلق الاختراع الحالى بطريقة لعلاج مريض لديه مرض تكاثرى تشتمل على تعاطى الشخص المذكور لتوليفة الاختراع بكمية، والتى تكون فعالة علاجياً بشكل مشترك ضد مرض تكاثرى. وبالأخص، المرض التكاثرى المطلوب معالجته بواسطة توليفة الاختراع هو سرطان القولون والمستقيم، وبالأخص سرطان القولون والمستقيم ذو طفرة فى B-Raf، على سبيل المثال، سرطان القولون والمستقيم ذو طفرة فى V600 B-Raf. علاوة على ذلك، يمكن أن 15 يشتمل العلاج على جراحة أو علاج بالأشعة.

يتعلق الاختراع الحالى أيضاً بتوليفة الاختراع للاستخدام فى علاج مرض تكاثرى، وبالأخص السرطان، وبخاصةً سرطان القولون والمستقيم ذو طفرة فى B-Raf، مثل سرطان القولون والمستقيم ذو طفرة فى V600 B-Raf.

يوفر الاختراع الحالى أيضاً عبوة تجارية تشتمل على عوامل علاجية لتوليفة 20 الاختراع، جنباً إلى جنب مع تعليمات للتعاطى المتزامن، المنفصل أو المتسلسل لها للاستخدام فى تأخير تقدم أو علاج مرض تكاثرى فى مريض بحاجة إلى هذا.

توضح الأمثلة التالية الاختراع الموصوف أعلاه؛ وهى، مع ذلك، لا يقصد منها الحد من نطاق الاختراع بأى شكل من الأشكال. يمكن أيضاً تحديد التأثيرات المفيدة للتوليفة

الصيدلية للاختراع الحالى من خلال نماذج الاختبار الأخرى المعروفة على هذا النحو للشخص الخبير فى المجال ذو الصلة.

مثال 1

هذه دراسة مرحلة Ib متعددة المراكز، مفتوحة التسمية، مرحلة II لتصعيد الجرعة وعشوائية والتي تسجل ما يقرب من 124 مريض مصاب بسرطان المستقيم والقولون النقيلى الطافر بـ B-Raf (mCRC).

هدف المرحلة Ib (n ~ 24) تعيين أقصى جرعة متحملة (MTD) و/أو جرعة ثنائية الحالة موصى بها (RP2D) من مركب A بالاتحاد مع سيتوكسيماب (توليفة مزدوجة) وMTD و/أو RP2D للمركب A بالاتحاد مع مركب B وسيتوكسيماب (توليفة ثلاثية). فى المرحلة الأولى من تصعيد الجرعة، سيتم معالجة مجموعات المرضى بالتوليفة الثنائية حتى يتم تحديد MTD/RP2D للتوليفة الثنائية. ثم، سيتم معالجة مجموعات المرضى بالتوليفة الثلاثية أثناء المرحلة الثانية من تصعيد الجرعة حتى يتم تحديد MTD/RP2D للتوليفة الثلاثية.

ستقيم مرحلة II (n ~ 100) الفاعلية الاكلينيكية للتوليفة الثنائية والتوليفة الثلاثية وستتميز أيضاً بأمان توليفات الدواء. سيتم تعاطى العلاج فى دورات من 28 يوم حتى تقدم المرض، السمية غير المقبولة، سحب الموافقة السابقة، أو الموت.

سيتم تقييم استجابة الورم موضعياً بواسطة الباحث وفقاً للمبادئ التوجيهية على أساس نسخة RECIST 1.1. سيتم تقييم كل مريض لكل المواقع المحتملة للإصابات الورمية عند فحص/الخط الأساسى وكل 6 أسابيع بعد بدء دراسة العلاج حتى تقدم المرض. يمكن اجراء تقييمات تصوير الفحص/الخط الأساسى خلال 21 يوم من بداية العلاج. لتقييمات الورم أثناء الدراسة إطار ± 7 أيام، باستثناء تقييم ورم ما بعد الخط الأساسى الأول. يجب اجراء تقييم الورم بعد الخط الأساسى الاول بعد 6 أسابيع (مسموح بإطار ± 7 أيام) بعد بدء المعالجة. سيكون هناك تقييم ورم فى نهاية العلاج (± 3 أيام) إذا توقف المريض لأى سبب آخر غير تقدم المرض وتم اجراء تقييم الورم الأخير < 21 يوم قبل هذه الدراسة. تم تضمين المرضى فى جزء المرحلة الثانية من الدراسة، الذى أوقف علاج الدراسة لسبب آخر غير تقدم

المرض، يجب متابعته شهرياً من خلال مكالمة هاتفية ويخضع لتقييمات ورم كل 6 أسابيع (\pm) 7 أيام) حتى تقدم المرض أو بدء العلاج اللاحق المضاد للأورام، أو الموت، أيهما يحدث أولاً.

الفحص المسبق الجزيئي

- 5 لدخول مرحلة الفحص من الدراسة، يجب أن يكون لدى المرضى وثائق مكتوبة لحالة النمط البري KRAS والطفرة BRAF V600، والتي يجب أن تحصل موضعياً على خزعة ورم جديدة (مفضلة) أو عينة ورم أرشيفية أحدث متاحة. يجب أن يوقع على الموافقة المسبقة قبل الفحص المسبق الجزيئي لأي طريقة فحص مسبق جزيئي متعلقة بالدراسة (لا تطبق إذا تم تقييم الحالة الطفرية بالفعل خارج الدراسة).

10

فترة العلاج

ستبدأ فترة العلاج بالدورة 1 في اليوم 1. أثناء المرحلة الثانية، يجب أن يبدأ علاج الدراسة ≥ 1 أسبوع بعد التوزيع العشوائي. سيتم تعاطي علاجات الدراسة خلال دورات 28 يوم وستستمر حتى تقدم المرض، السمية غير المقبولة، سحب الموافقة المسبقة، أو الموت.

نهاية العلاج (EOT)

- 15 تحدث زيارة EOT خلال 14 يوم بعد التعاطي الأخير لعلاج الدراسة (قسم 7.1.5). يجب أن يكمل كل المرضى المشاركين هذه الدراسة حتى إذا كانوا قد توقفوا قبل المدة المحددة.

فترة المتابعة

- 20 تبدأ فترة المتابعة بعد نهاية زيارة العلاج وتستمر حتى اكتمال تقييمات المتابعة، بما في ذلك متابعة البقاء على قيد الحياة.

المجموعات

(أ) مجموعة المرضى

سيتم اجراء مرحلتى الدراسة، مرحلة Ib ومرحلة II، فى مرضى بالغين مصابين بسرطان القولون والمستقيم نقيلى (mCRC) لديهم الطفرة BRAF V600 و KRAS من النمط البرى، تقدم مرضهم على الرغم من العلاج السابق المضاد للورم أو الذين لا يكون متاح لهم علاج قياسى أكثر فاعلية.

- 5 لا يسمح للمرضى المسجلين فى هذه الدراسة بالمشاركة فى دراسات موازية لفحص الأدوية أو الأجهزة. وبالإضافة إلى ذلك، يجب ألا يعاد تسجيل المرضى الذين أكملوا الدراسة لمسار علاج ثانى.

ب) معايير الإدراج

يجب أن يستوفى المرضى المؤهلين للإدراج فى هذه الدراسة جميع المعايير التالية:

- 10 1. العمر ≤ 18 سنة عند بداية أخذ الجرعة (مرحلة Ib) أو وقت التوزيع العشوائى (مرحلة II)
2. الإثبات الهيستولوجى أو السيتولوجى لسرطان القولون والمستقيم النقيلى (mCRC)
3. تطور بعد معيار نظام رعاية سابق واحد على الأقل أو يكون غير متحمل 15 للأنظمة التى تعتمد على الإبرينوتيكان
4. توثيق مكتوب لطفرة BRAF V600E والنمط البرى KRAS، أو أى طفرة BRAF V600 أخرى.
5. مرحلة II فقط: خزعة ورم جديدة عند الخط الأساسى.
6. دليل على المرض قابل للقياس، كما هو محدد بواسطة RECIST v1.1.
- 20 ملحوظة: لا يجب اعتبار الإصابات فى منطقة العلاج الإشعاعى أو علاجات موضعية أخرى (على سبيل المثال، الاستئصال عن طريق الجلد) قابلة للقياس، ما لم يتم توثيق فقد الإصابة منذ العلاج.
7. متوسط المتوقع ≤ 3 شهور
8. حالة أداء ECOG ≥ 2 .

9. اختبار حمل سالب بالدم خلال 72 ساعة قبل أول جرعة من علاج الدراسة في جميع النساء محتملة الإنجاب.
10. قادر على الفهم والتوقيع الطوعي على نموذج الموافقة المسبقة، والقدرة على الامتثال للجدول الزمني للزيارة الدراسية ومتطلبات بروتوكول أخرى. يجب الحصول على الموافقة المسبقة مكتوبة قبل إجراءات الفحص.

ج) معايير الاستبعاد

يجب ألا يفى المرضى المؤهلين لهذه الدراسة بأى من المعايير التالية:

1. مرحلة II فقط: العلاج السابق بسيتوكسيماب، بانيتوموماب، و/أو مثبطات EGFR أخرى.
2. مرحلة II فقط: العلاج السابق بمثبطات RAF، مثبطات PI3K، و/أو مثبطات MEK
3. مرض السحايا الرقيقة المصحوب بالأعراض أو غير المعالج
4. ورم خبيث في الدماغ مصحوب بأعراض. يسمح للمرضى معالجين أو غير معالجين مسبقاً لهذه الحالات التي لا تكون مصحوبة بأعراض في غياب علاج كورتيكوستيرويد بالإدراج. يجب أن يكون الورم الخبيث في الدماغ مستقر والتحقق منه عن طريق التصوير (على سبيل المثال التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي للدماغ المستكمل في الفحص لا يدل على دليل حالي لانبثاث الدماغ التجريبي). لا يسمح للمرضى بتلقى إنزيم يحث الأدوية المضادة للصرع.
5. المرضى المصابين بداء السكر الذي يحتاج للعلاج بالإنسولين و/أو بعلامات اكلينيكية أو بجلوكوز صيام ≤ 140 مجم/ديسيلتر/7.8 مل مول/لتر، تاريخ مرض سكر حملى هام اكلينيكيًا أو داء سكر مستحث بستيريرويد موثق.
6. التهاب بنكرياس حاد أو مزمن معروف.
7. مرض قلبي هام اكلينيكيًا بما في ذلك أي مما يلي:

- قصور القلب الاحتقاني الذي يتطلب العلاج (درجة NYHA ≤ 2)،
- LVEF $> 45\%$ كما هو محدد بواسطة مسح MUGA أو ECHO، أو ارتفاع ضغط الدم غير المنضبط (يرجى الرجوع إلى المبادئ التوجيهية لـ WHO-ISH)
- 5 • تاريخ أو وجود عدم انتظام ضربات القلب البطيني الهام اكلينيكيًا أو الرجفان الأذيني
- بطء القلب الراقد الهام اكلينيكيًا
- الذبحة الصدرية غير المستقرة ≥ 3 أشهر قبل بداية دراسة الدواء
- احتشاء عضلة القلب الحاد (AMI) ≥ 3 أشهر قبل بداية دراسة الدواء
- 10 • المرضى المصابين بأى من القيم المعملية التالية عند الفحص/الخط الأساسى:
 - عدد خلايا النيتروفيل المطلق (ANC) $> 1.500/1.5 \times 10^9$ /لتر³
 - الصفائح الدموية $> 100.000/100 \times 10^9$ /لتر³
 - الهيموجلوبين > 9.0 جم/ديسيلتر
 - كرياتينين الدم $> 1.5 \times \text{ULN}$ أو CrCl محسوب أو مقياس مباشرة $> 50\%$ LLN (الحد المنخفض للطبيعى)
 - البيليروبين الكلى بالدم $< 1.5 \times \text{ULN}$
 - AST/SGOT و/أو ALT/SGPT $< 2.5 \times \text{ULN}$ ، أو $< 5 \times \text{ULN}$ فى حالة وجود انبثاث الكبد
- 9. ضعف وظيفة الجهاز الهضمى (GI) أو مرض GI والذي قد يغير بشكل كبير من امتصاص المركب A/المركب B فمياً (على سبيل المثال، الأمراض القرصية، الغثيان غير المنضبط، القيء، الإسهال، متلازمة سوء الامتصاص، استئصال الأمعاء الصغيرة).
- 20 • أورام خبيثة سابقة أو متزامنة. الاستثناءات: سرطان الجلد للخلية القاعدية أو الخلية الحرشفية المعالج بنجاح؛ سرطان عنق الرحم الموضعى، دليل العودة العلاجى المعالج وبدون دليل لـ 3 سنوات على الأقل قبل دخول الدراسة؛ أو دليل علاجى معالج لورم صلب آخر، وبدون دليل لتكرار لمدة 3 سنوات على الأقل قبل دخول الدراسة.
- 10. أورام خبيثة سابقة أو متزامنة. الاستثناءات: سرطان الجلد للخلية القاعدية أو الخلية الحرشفية المعالج بنجاح؛ سرطان عنق الرحم الموضعى، دليل العودة العلاجى المعالج وبدون دليل لـ 3 سنوات على الأقل قبل دخول الدراسة؛ أو دليل علاجى معالج لورم صلب آخر، وبدون دليل لتكرار لمدة 3 سنوات على الأقل قبل دخول الدراسة.
- 25 • دليل علاجى معالج لورم صلب آخر، وبدون دليل لتكرار لمدة 3 سنوات على الأقل قبل دخول الدراسة.

11. النساء الحوامل أو المرضعات (الأمهات المرضعات)، حيث يتم تعريف الحمل بحالة الأنثى بعد الحمل وحتى انتهاء الحمل، مؤد بواسطة الفحص المعمل الإيجابي hGG (< 5 مل وحدة دولية/مل).

5 النساء التي لها إمكانية الإنجاب، تعرف بأنها جميع النساء القادرة فسيولوجياً على أن تصبح حامل، لا يسمح لها بالمشاركة في هذه الدراسة ما لم يتم استخدام أساليب فعالة للغاية لمنع الحمل طوال فترة الدراسة ولمدة 3 شهور بعد وقف دواء الدراسة. تتضمن أساليب منع الحمل الفعالة للغاية:

- الامتناع التام عن ممارسة الجنس
- تعقيم الذكور أو الإناث
- توليفة من أى اثنين مما يلى (a+b أو a+c أو b+c)

10

أ. استخدام أساليب هرمونية فموية، عن طريق الحقن، أو الزرع

لمنع الحمل

ب. وضع جهاز لمنع الحمل الرحمى (لولب) أو نظام لمنع الحمل

الرحمى (IUS)

15 ج. وسائل عازلة لمنع الحمل: الواقى الذكري أو قبعة انسدادية

(الحجاب الحاجز أو قبعات عنق الرحم/القبو) مع

رغوة/هلام/غشاء/كريم/تحميلة مهبلية قاتلة للحيوانات المنوية

يسمح للنساء بعد بلوغ سن اليأس بالمشاركة في هذه الدراسة. وتعتبر النساء في

مرحلة ما بعد انقطاع الطمث وعدم إمكانية الإنجاب إذا استمر انقطاع الطمث بشكل طبيعى

20 (عفوياً) بشكل اكلنيكى مناسب (على سبيل المثال السن المناسب، تاريخ الأعراض الحركية)

أو ست أشهر من انقطاع الطمث العفوى مع مستويات هرمون منبه للجريب بالمصل (FSH)

< 40 مل وحدة دولية/مل أو استئصال المبيض ثنائى الجانب الجراحى (مع أو بدون

استئصال الرحم) أو ربط الأنابيب قبل الفحص بست أسابيع على الأقل. فى حالة استئصال

المبيض فقط، فقط عندما يتم تأكيد الحالة الانجابية للمرأة من خلال متابعة تقييم مستوى

25

الهرمون تعتبر بدون إمكانية إنجاب.

12. يجب على الذكور النشطين جنسياً استخدام الواقي الذكري أثناء الجماع بينما يتم تعاطي الدواء ولمدة 3 أشهر بعد وقف العلاج ويجب ألا يكون أب لطفل في هذه الفترة. الواقي الذكري مطلوب للاستخدام أيضاً من قبل الرجال الذين أجريت لهم هذه العمليات أيضاً لمنع توصيل الدواء عن طريق السائل المنوي.
13. تاريخ أحداث الانسداد التجلطي أو الدماغية الوعائية خلال 6 شهور على الأقل، بما في ذلك الهجوم الإقفاري العابر، الحوادث الوعائية الدماغية، خثار الأوردة العميقة، أو الانسداد الرئوي.
14. المرضى الذين يتلقوا الإشعاع العلاجي (الذين لديهم $< 30\%$ من احتياطي نخاع العظام)، العلاج الكيميائي، العلاج البيولوجي (على سبيل المثال، المضادات الحيوية) خلال $4 \geq$ أسابيع (6 أسابيع للنيتروزورييا، ميتومايسين-C)، أو الذين تم علاجهم بعلاجات صغيرة الجزئ مستمرة أو متقطعة أو عوامل فحص في غضون 5 من أنصاف عمر العامل ($4 \geq$ أسابيع عندما يكون عمر النصف غير معروف) قبل بدء دراسة الدواء أو الذين لم يتعافوا من الآثار الجانبية لهذا العلاج (باستثناء الثعلبية).
15. المرضى الذين خضعوا لأي عملية جراحية كبرى خلال آخر اسبوعين قبل بدء دراسة الدواء أو الذي لم يتعافى تماماً من الجراحة السابقة.
16. عدوى فيروس نقص المناعة البشرية المعروف (HIV).
17. حالة طبية أو نفسية خطيرة، حادة، أو مزمنة أخرى أو شذوذ معلمي والذي قد يزيد من الخطر المصاحب للمشاركة في الدراسة أو تعاطي دواء الدراسة أو الذي قد يتداخل مع تفسير نتائج الدراسة و، في حكم المحقق، والتي تجعل المريض غير ملائم للدراسة.

(2) العلاج

(أ) علاج الدراسة

الأدوية البحثية المراد استخدامها في هذه الدراسة هي مركب A ومركب B. الدواء

علاجات الدراسة هي:

- التوليفة الثنائية: مركب A وسيتوكسيماب
- التوليفة الثلاثية: مركب A، مركب B، وسيتوكسيماب

(1) أنظمة تحديد الجرعة

سيتم تخصيص المرضى (مرحلة Ib) أو توزيعهم عشوائياً (مرحلة II) لأحد الأنظمة 5 التالية.

- التوليفة الثنائية: مركب A (AD أو BID) وسيتوكسيماب (QW)

- التوليفات الثلاثية: مركب A (QD أو BID)، مركب B (QD) أو (BID) وسيتوكسيماب (QW)

10

(1)

جدول الجرعة والعلاج

التكرار	الجرعة	الشكل الصيدلي وطريقة التعاطى	علاجات الدراسة
التوليفة الثنائية			
مرة أو مرتين يومياً	كما هو محدد	كبسولة للاستخدام اليومي	مركب A
مرة أسبوعياً	400 مجم/م 2 تشریب مبدئى	التشريب الوريدي	سيتوكسيماب
	250 مجم/م 2 عمليات تشريب تالية		
التوليفة الثلاثية			
مرة أو مرتين يومياً	كما هو محدد	كبسولة للاستخدام الفمى	مركب A
مرة أو مرتين يومياً	كما هو محدد	قرص للاستخدام الفمى	مركب B
مرة أسبوعياً	400 مجم/م 2 تشریب مبدئى	التشريب الوريدي	سيتوكسيماب
	250 مجم/م 2 عمليات تشريب تالية		

تعليمات إعطاء مركب A أو مركب A + مركب B

- سيتم إعطاء مركب A ومركب B فمياً في جدول يومي (QD) بجرعة مثبتة سطحياً وليست من خلال وزن الجسم أو مساحة سطح الجسم. يجب أن تشير أدلة جديدة من الدراسات الجارية إلى أن نظام ثنائي المرات يومياً (BID), قد يتم بحث نظام BID لإما مركب A و/أو مركب B أو بالاتحاد مع سيتوكسيماب من خلال فتح مجموعات جديدة في جزء المرحلة Ib 5 للدراسة. سيتم اختيار RP2D منفرد وجدول لجزء المرحلة II لكل دواء.

- جرعة QD:** يجب إعطاء المرضى تعليمات أخذ كبسولات المركب A (وأقرص المركب B, إن وجدت) يومياً مع كوب كبير من الماء (~ 250 مليلتر) في الصباح تقريباً لمدة ساعة بعد إكمال إفطار خفيف (على سبيل المثال, عصير لا يعتمد على الجريب فروت, توست, ومربى), تقريباً في نفس الوقت كل يوم. يجب أن يستمر المرضى في الصيام لمدة 1 ساعة بعد التعاطي. إذا نسي المريض أن يأخذ الجرعة في الصباح, حينئذ يجب أن يأخذ هو/هي الجرعة في غضون 6 ساعات بعد الجرعة المفقودة. إذا مر أكثر من 6 ساعات, حينئذ يجب الامتناع عن الجرعة في هذا اليوم ويجب أن يستمر المريض في العلاج مع الجرعة المقررة القادمة. إذا, لأي سبب, لم يتم استهلاك الإفطار, حينئذ يجب على المريض ألا يزال يأخذ الجرعة المقررة في الصباح مع كوب من الماء. إذا حدث على أيام من أخذ العينات ل PK, 15 يجب أن يوثق في eCRF.

- جرعة BID:** يجب أخذ جرعات مركب A (ومركب B, إن وجد) 2 ± 12 ساعة على حدة. يجب إعطاء المرضى التعليمات بأخذ الجرعات يومياً مع كوب كبير من الماء (~ 250 مليلتر) في الصباح تقريباً لمدة 1 ساعة بعد إكمال إفطار خفيف وفي المساء تقريباً لمدة 1 ساعة بعد وجبة خفيفة, تقريباً في نفس الوقت كل يوم. يجب أن يستمر المرضى في الصيام لمدة 1 ساعة بعد التعاطي. إذا, لم يتم استهلاك وجبة الإفطار لأي سبب, حينئذ يجب ألا يزال المريض يأخذ جرعة المساء المقررة مع كوب من الماء. إذا تم تعاطي واحد من الدواءين عبر الفم (مركب A, مركب B) من خلال BID, يجب أن يتم أخذ الدواءين معاً في الصباح ويجب أن يتم أخذ الدواء المتعاطي BID فقط في المساء.

- يجب أن يتم أخذ الجرعات تقريباً في نفس الوقت كل يوم، ماعدا في الأيام التي يقرر فيها تجميع الدم في العيادة، في الوقت الذي يجب على المرضى أخذ جرعاتهم الصباحية في العيادة.
 - سيتم أخذ جرعات المركب A والمركب B في نفس الوقت للمرضى محددين/تم اختيارهم عشوائياً إلى التوليفة الثلاثية.
- 5
- في الأيام التي يقرر فيها تجميع الدم في العيادة، سيأخذ المرضى أدوية دراسة عبر الفم في العيادة تحت إشراف المحقق أو من ينوب عنه. في كل الأيام الأخرى سوف يأخذ المرضى أدوية دراسة عبر الفم في المنزل.
 - متابعة السكر الصائم في البلازما: في الأيام التي يتم فيها متابعة سكر الصائم في البلازما، يجب أن يصوم المرضى طوال الليل لمدة 8 ساعات الأقل قبل تجميع عينة الدم. يجب تجميع سكر الصائم في البلازما قبل تعاطي أى ستيرويدات إذا تم تعاطيها في نفس اليوم قبل إعطاء سيتوكسيماب. قد يتم استهلاك إفطار خفيف بعد سحب سكر الصائم في البلازما. قد يتم تعاطي مركب A (ومركب B, إن وجد) لمدة 1 ساعة بعد الإفطار. يجب أن يستمر المرضى في الصيام لمدة 1 ساعة بعد تعاطي مركب A (ومركب B, إن وجد).
- 10
- أخذ عينات لـ PK: في أيام أخذ عينات لـ PK, يجب أن يصوم المرضى طوال الليل لمدة 8 ساعات على الأقل قبل الوجبة الخفيفة لتحقيق ظروف الإطعام الخفيف. يجب تجميع عينات PK جرعة مسبقة فقط قبل أخذ مركب A (ومركب B, إن وجد).
- 15
- في كل زيارة، سيتأكد أفراد الموقع المسؤولة من أنه يتم تعاطي الجرعة المناسبة لكل دواء دراسة وسيزود المريض بالكمية الصحيحة من دواء (أدوية) الدراسة لأخذ الجرعات اللاحقة. سيتم إعطاء تعليمات للمرضى بإعادة أدوية الدراسة غير المستخدمة إلى موقع كل زيارة.
- 20
- سيتم إعطاء تعليمات للمرضى ببلع الكبسولات/الأقراص كاملة وليس مضغها أو سحقها.
 - يجب حذف أى جرعات مفقودة ويجب عدم استبدالها أو تعويضها خلال الجرعة المقررة القادمة أو في اليوم التالي، أيهما ينطبق.

- يجب أن يتجنب المرضى استهلاك الجريب فروت، الرمان، ثمار النجوم، برتقال إشبيلية أو منتجات تحتوى على عصير كل ما سبق خلال الدراسة كاملة ويفضل 7 أيام قبل الجرعة الأولى من أدوية الدراسة، بسبب تفاعل CYP3A4 المحتمل مع أدوية الدراسة. يسمح بعصير البرتقال.
- إذا حدث قيء أثناء دورة العلاج، لا يسمح بإعادة الجرعة للمريض قبل الجرعة المقررة القادمة. يجب التنويه بأن حدوث وتكرار حدوث القيء و/أو الإسهال (أو زيادة تكرار البراز) في قطاع AEs لـ eCRF. بالإضافة إلى ذلك، في أيام أخذ العينة لـ PK الكامل، يجب التنويه بأن وقت بداية أى نوبة للقيء في غضون 4 ساعات الأولى بعد أخذ الجرعة في هذا اليوم في سجل تعاطى الجرعة المطابق eCRF PK.
- 10 يجب أن يعطى المفتش أو أفراد الموقع المسؤولين تعليمات إلى المرضى لأخذ الأدوية وفقاً للبروتوكول (تعزيز الاستجابة). يجب تسجيل جميع الجرعات الموصوفة والمنصرفة للمريض وجميع تغيرات الجرعة وجميع الجرعات المفقودة خلال الدراسة في سجل تعاطى الجرعة eCRF. يجب تأدية تقييم الدواء على أساس منظم. يجب إعطاء المرضى تعليمات بإعادة أدوية الدراسة غير المستخدمة إلى الموقع في نهاية كل دورة. سيتأكد أفراد الموقع من تعاطى الجرعة المضبوطة لكل دواء دراسة في كل زيارة وسيزود المريض بكمية صحيحة من الأدوية للجرعة التالية.
- 15

تعاطى سيتوكسيماب

- سيتم تعاطى سيتوكسيماب عبر الوريد أسبوعياً في الأيام 1، 8، 15 و 22 (± 3 أيام) لكل دورة في موقع الدراسة وفقاً للمعايير المؤسسية. يجب تعاطى الدواء قبل التخدير كما هو موصوف في المعايير المؤسسية التالية 30 دقيقة قبل تشريب سيتوكسيماب في الوريد. تكون جرعة السيتوكسيماب الأولية المتعاطاة (دورة 1 يوم 1) هي 400 مجم/م² ك 120 دقيقة تشريب في الوريد متبوعاً بـ 250 مجم/م² جرعة أسبوعية تم تشريبها في الوريد خلال 60 دقيقة. يجب ألا يتجاوز معدل التشريب 10 مجم/دقيقة. مطلوب المتابعة القريبة أثناء التشريب ولمدة 1 ساعة على الأقل بعد نهاية التشريب.
- 20

إذا حدث تفاعل التشريب في الوقت الذي يتم فيه تعاطى سيتوكسيماب، يجب إيقاف التشريب فوراً ويجب متابعة المرضى عن قرب وعلاجهم وفقاً للمعايير المؤسسية.

تكرار التعاطى

- قد يغير الدواء المتعاطى قبل التخدير الذي لديه القدرة على تغيير الأس الهيدروجيني للقناة الهضمية العلوية (GI) من ذوبانية المركب A و/أو المركب B وبالتالي الإتاحة الحيوية. 5 تتضمن هذه العوامل، ولكن لا تقتصر على مثبتات مضخة البروتون (مثل أوميبرازول)، حاصرات H2 (مثل رانيتيدين) ومضادات الحموضة. وبالتالي، سيتم تعاطى مركب A عبر الفم (ومركب B، إن وجد) قبل سيتوكسيماب والدواء المتعاطى قبل التخدير، والذي يجب أن يفضل ان يكون معتمداً على اتحاد حاصر H1 (مثل دايفينهيدرامين) وديكساميثازون (10 مجم IV). يجب أن تمضى 1 ساعة على الأقل من وقت تعاطى المركب A (ومركب B، إن وجد) إلى تعاطى دواء سيتوكسيماب الذي يعطى قبل التخدير. يفضل التشريب بسيتوكسيماب لتحديث 0.5 ساعة بعد تعاطى الدواء قبل التخدير (بمعنى 1.5 ساعة بعد تعاطى مركب A/مركب B).

مدة العلاج

- 15 قد يستمر المرضى في العلاج بدواء الدراسة حتى مواجهة سمية غير مقبولة، تقدم للمرض و/أو وقف العلاج بحرية التصرف من المفتش أو سحب الموافقة.

مبادئ تصعيد الجرعة

منطق بدء الجرعة

(1) التوليفة الثنائية

- 20 تكون جرعة البداية لأدوية الدراسة للاتحاد المزدوج 100 مجم QD لمركب A، و 400 مجم/م² جرعة مبدئية (دورة 1 يوم 1) و 250 مجم/م² جرعات تالية أسبوعية كتشريب وريدى للسيتوكسيماب. جرعات البداية هذه معتمدة على البيانات المتاحة من الدراسة الأولى الجارية في البشر لمركب A وجرعة السيتوكسيماب المقررة لسرطان القولون والمستقيم

النقيلي، وفقاً لعنوان السيتوكسيماب. يؤخذ في الاعتبار جميع المعلومات المتاحة حالياً عن علاقات جرعة-DLT لمركب A وسيتوكسيماب كعوامل منفردة وعدم التأكد منسمية التوليفة، يشير التوزيع المسبق لمعدلات DLT أن توليفة جرعة البداية المقترحة تلبى التصعيد مع معايير السيطرة على الجرعة الزائدة (EWOC).

5

(2) التوليفة الثلاثية

جرعات البداية لمركب A، مركب B، وسيتوكسيماب خلال التوليفة الثلاثية، تعتمد على جميع البيانات المتاحة للأدوية الثلاثة. سيتم إعطاء مركب A وسيتوكسيماب ب 50% و 100% من MTD/RP2D المحدد للتوليفة الثنائية، على التبادل. يتوقع أن تكون جرعة البداية من مركب B 100 مجم QD، والتي 25% من العامل الوحيد MTD المتحقق منه أثناء الدراسة الإكلينيكية لمرحلة I لمركب B المتعاطى إلى المرضى بالأورام الصلبة.

10

لا يتوقع DDI على مستوى PK بين مركب B وسيتوكسيماب. لأن مركب A مثبط ل BCRP ومركب B ركيزة ل BCRP، هناك احتمال لزيادة التعرض لمركب B عند التعاطى المشترك مع مركب B. وبالنظر إلى الإتاحة الحيوية المواتية الملاحظة قبل السريرية (58% في ADME للفأر) وسريرياً، يتوقع أن تكون الزيادة القصوى الممكنة في التعرض لمركب B أقل من 60%. وبالتالي، تم ضبط جرعة البداية لمركب B عند 100 مجم QD لتزويد حد أمان كاف. بالإضافة، مركب B مثبط ل CYP3A4 معتمد على الوقت. يتم أيضاً مركب A أساساً من خلال CYP3A4. وفقاً للنموذج الثابت الميكانيكي الموصى به من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية، قد تزيد جرعة QD 100 مجم من مركب B عند تعاطيها بصورة متزامنة مع مركب A AUC لمركب A في البلازما من خلال وصوله إلى 3 أضعاف. لتخفيف الزيادة المحتملة في التعرض لمركب A عند إضافة مركب B، سيتم تخفيض الجرعة المبدئية لمركب A في التوليفة الثلاثية (مركب A، مركب B، سيتوكسيماب) إلى 50% ل MTD/RP2D المتعرف عليهما أثناء التوليفة الثنائية، كما هو مذكور أعلاه. بالإضافة إلى ذلك، سيتم تنفيذ التقدير السريع ل PK من خلال تحليل PK في الحياة في مرحلة تصعيد جرعة التوليفة الثلاثية لمتابعة يوم 1 ويوم 8 PK لمركب A ومركب B للإبلاغ عن قرارات تصعيد الجرعة. في حالة ملاحظة تأثير DDI واقتراح الإفراط في 25 التعرض لمركب A، قد يتم تخفيض جرعة مركب A.

قبل أخذ الجرعة للمريض الأول بالتوليفة الثلاثية، سيتم تحديث نموذج النظرية الافتراضية بأحدث البيانات من مرحلة تصعيد جرعة التوليفة الثنائية لتأكيد أن جرعات البداية المقترحة لمركب A ومركب B لا تزال مناسبة (بمعنى أنها تفي بمعايير EWOC) عند تعاطيها مع الجرعة المحددة من سيتوكسيماب ن التوليفة الثنائية. إذا لم تتوافق جرعة البداية المقترحة مع المعايير، سيتم استخدام جرعة توليفة أقل تلبى معايير EWOC.

5

مستويات الجرعة المؤقتة

تصف الجداول بالأسفل جرعات البداية ومستويات الجرعة المؤقتة لعلاجات الدراسة للتوليفة الثنائية (مركب A، سيتوكسيماب) والتوليفة الثلاثية (مركب A، مركب B، سيتوكسيماب) التي قد يتم تقييمها خلال هذه التجربة. لن يتم تصعيد جرعة سيتوكسيماب، ولكن قد يتم تقليصها. قد يتم تسجيل مستويات جرعة إضافية ليست محددة حالياً وقد يتم تسجيل مرضى إضافيين بمستوى جرعة مختبر سابقاً إذا كان هناك تغيرات تعتبر ضرورية لتزويد الأمان الأمثل والتحمل، بيانات حركية الدواء، وديناميكية الدواء.

10

في أي وقت أثناء جزء المرحلة Ib من الدراسة، تشير أدلة منبثقة من تجارب إكلينيكية أخرى مع مركب A و/أو مركب B إلى أنه يجب تفضيل نظام جرعة BID لمركب A و/أو مركب B، قد يتم بحث المجموعات التي تقوم بتقدير نظام الجرعة BID في جزء المرحلة Ib من الدراسة. غذا تم اتخاذ القرار بالانتقال إلى BID، حينئذ ستكون الجرعة اليومية الكلية المبدئية (ليتم تعاطيها كجرعتين مقسمتين ل BID) جرعة وجدت سابقاً ليتم تحملها جيداً كجرعة يومية منفردة، بالأسفل MTD، ومسموح به من خلال BLRM.

15

مستويات الجرعة ماعدا MTDs/RP2Ds المحددة خلال دراسات العامل المنفرد

20

لمركب A ومركب B لن يتم تقييمها في هذه الدراسة.

مستويات الجرعة المؤقتة (توليفة ثنائية)

مستوى الجرعة	المركب A QD	السيتوكسيماب الأسبوعي
1-	50 مجم	الجرعة المخفضة *
1 (جرعة البداية) *	100 مجم	400 مجم/م ² في الدورة 1 اليوم 1 و 250 مجم/م ² أسبوعياً

مستوى الجرعة	المركب QD A	السيبتوكسيماب الأسبوعي
2	150 مجم	400 مجم/م ² فى الدورة 1 اليوم 1 و 250 مجم/م ² أسبوعياً
3	200 مجم	400 مجم/م ² فى الدورة 1 اليوم 1 و 250 مجم/م ² أسبوعياً
4	300 مجم	400 مجم/م ² فى الدورة 1 اليوم 1 و 250 مجم/م ² أسبوعياً
5	400 مجم	400 مجم/م ² فى الدورة 1 اليوم 1 و 250 مجم/م ² أسبوعياً

* من الممكن إضافة مستويات جرعة إضافية و/أو متوسطة وأعلى خلال فترة الدراسة. قد يتم إضافة مجموعات بأى مستوى جرعة أقل من MTD/RP2D من أجل سلامة فهم أفضل، PK أو PD.

** مستوى الجرعة -1 يمثل جرعات معالجة للمرضى الذى يحتاجون إلى تخفيض الجرعة عن مستوى جرعة البداية.

*** 320 مجم/م² فى الدورة 1 اليوم 1 و 200 مجم/م² أسبوعياً؛ أو 240 مجم/م² فى الدورة 1 اليوم 1 و 150 مجم/م² أسبوعياً

مستويات الجرعة المؤقتة (توليفة ثلاثية)

مستوى الجرعة	المركب QD B	المركب QD A	السيبتوكسيماب الأسبوعي
-1**	50 مجم	50% MTD/RP2D لتوليفة	الجرعة المخفضة ***
1 (جرعة بداية) *	100 مجم	50% MTD/RP2D لتوليفة	ثنائية 50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية
a2	100 مجم	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية
b2	200 مجم	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية
3	200 مجم	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية
4	300 مجم	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية
5	400 مجم	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية	50% MTD/RP2D لتوليفة ثنائية

مستوى الجرعة	المركب QD B	المركب QD A	السيبتوكسيماب الأسبوعي
* من الممكن إضافة مستويات جرعة إضافية و/أو متوسطة وأعلى خلال فترة الدراسة. قد يتم إضافة مجموعات بأى مستوى جرعة أقل من MTD/RP2D من أجل سلامة فهم أفضل، PK أو PD.			
** مستوى الجرعة -1 يمثل جرعات معالجة للمرضى الذى يحتاجون إلى تخفيض الجرعة عن مستوى جرعة البداية. قد يتم اكتشاف جرعة أقل من الجرعة المشار إليها.			
*** 320 مجم/م ² فى الدورة 1 اليوم 1 و 200 مجم/م ² أسبوعياً؛ أو 240 مجم/م ² فى الدورة 1 اليوم 1 و 150 مجم/م ² أسبوعياً			

مثال 2

- يتم اختبار تأثير دمج المركب A مع أى من المركب B المثبط المخصص لـ -
- PI3K α ، أو إيرلوتينيب المثبط لـ EGFR، على تكاثر خطوط الخلية المشتقة من CRC الطافرة بـ BRAF.
- 5 ثبتت كل من التوليفات بالتآزر التكاثر فى معظم الخلايا المختبرة بواسطة الازدواجيات المركب A/المركب B والمركب A/إيرلوتينيب النشطة فى خطوط الخلية 8/7 و 9/6، على التوالي. كانت التوليفات نشطة فى خلايا إيواء كل من الأليلات من النوع الطافر والبرى لجين PI3K α . فى جميع خطوط الخلية المختبرة أظهر المركب A فقط نشاط عامل فردى كبير. على الرغم من أن خطوط الخلية إما مع طفرات التنشيط فى PI3K α أو فقدان PTEN كانت مقاومة إلى حد كبير لجميع المركبات الثلاثة. وأخيراً، تم الاحتفاظ بالتآزر بين المركب A
- 10 والمركب B، ولكن تم زيادة القوة الإجمالية للتأثير المضاد للتكاثر، عند إضافة سيبتوكسيماب الجسم المضاد المثبط لـ EGFR كعامل ثالث. تدعم هذه البيانات بشكل جماعى توليفة المركب A مع أى من المثبطات لـ EGFR أو PI3K α . علاوة على ذلك، تشير هذه النتائج إلى أنه قد يتم اكتساب فائدة إضافية من خلال الإضافة المتزامنة لجميع أنواع المثبط الثلاثة.

درجات التآزر						
50 نانو CpdA + CpdB + سيبتوكسيماب مولار	+ CpdA إيرلوتينيب	CpdB + CpdA	إيرلوتينيب	CpdB	CpdA	

SD	المتوسط	SD	المتوسط	SD	المتوسط	IC50 [نانو مولار]	IC50 [نانو مولار]	IC50 [نانو مولار]	خط الخلية
0.05	3.90	0.07	4.55	0.06	2.89	2700<	2700<	235	CRC SW1417
0.05	3.68	0.06	4.02	0.06	3.80	2700<	2700<	5	CRC COLO
0.07	3.78	0.07	2.00	0.07	2.76	2700<	2700<	18	CRC LS411N
0.06	3.11	0.10	4.92	0.01	4.48	2700<	2700<	30	CRC CL-34
ND	ND	0.14	1.40	ND	ND	2700<	ND	319	CRC MDST8
0.06	3.85	0.06	3.99	0.06	4.31	2700<	2700<	49	CRC HT-29*
0.05	4.54	0.05	0.83	0.19	5.24	2700<	2700<	1965	CRC RKO*
0.08	3.23	0.07	3.51	0.10	2.44	2700<	2700<	2700<	CRC SNU- C5*
ND	ND	0.09	0.77	0.06	0.64	2700<	2700<	2700<	CRC OUMS- 23#

- العامل الفردي والآثار التوليفية على تكاثر المثبطات RAF (مركب A)، PI3K α (مركب B) و EGFR (إيرلوتينيب، سيتوكسيماب) في تسعة خطوط خلية مشتقة من CDC طافرة بـ BRAF. تعمل جميع خطوط الخلية على التعبير الجيني لبروتين BRAFV600E، باستثناء MDST8 الذي يعبر جينياً للبدل BRAFV600K. يتم وضع علامة (*) على خلايا الإيواء المعروفة أو طفرات التنشيط المفترضة في جين PI3K α ويتم وضع علامة (#) على خلايا الخلايا بخسارة PTEN. تم قياس تكاثر الخلية في مقاييسات 72 cell titer glo™ ساعة وجميع النتائج المبينة هي نتيجة لقياسات ثلاثية على الأقل. مبين قيم IC50 للعامل الفردي لكل مركب وقياسات درجة التآزر لكل توليفة (الموصوفة في Lehar J, Krueger AS, Avery W, et al (2009). تميل توليفات الدواء التآزرية إلى تحسين الانتقائية ذات الصلة علاجياً. (Nat Biotechnol 27, 659–666). تم اعتبار التفاعلات تآزرية عند ملاحظة الدرجات $2.0 \leq$. بالنسبة لقياسات تآزر التوليفة الثلاثية، تم قياس التآزر بين المركب A والمركب B في شكل نظام جرعة قياسية في وجود تركيز ثابت للسيتوكسيماب (50 نانو مولار).

- تقييم التفاعلات العلاجية بين مثبط B-RAF (مركب A)، مثبط PI3K- α (مركب B)، والسيتوكسيماب يتم تقييمها في نموذج الطعم الأجنبي للسرطانة الغدية للقولون والمستقيم البشرى HT-29 تحت الجلد. تم تقرير أن الخلايا تكون متغايرة الزيجوت بالنسبة لـ B-RAF الطافر بـ V600E (A>1799T في BRAF)، PI3K- α الطافر بـ P449T (A>1345C في PIK3CA)، وطفرة نقطة وإدراج في APC؛ وأنها متماثلة الزيجوت بالنسبة لطفرة النقطة في SMAD4 وTP53. لم يتم إيجاد أى طفرات إضافية محتملة مكونة للورم في 59 من الجينات الأخرى التي ترتبط تعديلاتها كثيراً بتكون الأورام.
- 5
- تم تخزين المركب A عند درجة حرارة الغرفة وتم تعليقه بمعدل 2.0 مجم/مل فى 0.5% كربوكسى ميثيل سيليلوز (CMC) و0.5% Tween® 80 فى ماء منزوع الأيونات (سواغ 1). تم تحضير معلق جديد كل أسبوعين وتخزينه عند درجة حرارة الغرفة.
- 10
- تم تخزين مركب B عند 4 درجة مئوية وتم تعليقه بمعدل 2.5 مجم/مل فى 0.5% ميثيل سيليلوز فى ماء منزوع الأيونات (سواغ 2). تم تحضير معلق جديد أسبوعياً وتخزينه عند 4 درجة مئوية.
- 2 تم تقسيم السيتوكسيماب (ERBITUX®, ImClone/Bristol Myers Squibb)، 2
- 15 مجم/مل، Lot # 10COO39SA) فى بداية الدراسة وتخزينه عند 4 درجة مئوية؛ تم استخدام قسامة جديدة فى كل يوم من إعطاء الجرعات.
- تم تحضير محاليل جرعات الباكليتاكسيل بمعدل 3 مجم/مل جديدة فى كل يوم معالجة عن طريق تخفيف القسامات لمخزون باكليتاكسيل محضر فى المؤسسة (30 مجم/مل باكليتاكسيل فى 50% إيثانول: 50% EL Cremophor®) عشرة أضعاف مع 5% دكستروز فى الماء. تم تحضير محاليل الجرعات حديثاً لمجموعة واحدة فى كل مرة.
- 20
- تم تعاطى كل عامل عند مستوى جرعة واحدة، على حدة وفى توليفات ثنائية وثلاثية، والتي بدأت فى اليوم الأول (D1) فى فئران عارية من الإناث تعانى من الأورام الناشئة تحت الجلد. تم رصد وزن الجسم (BW) والصحة، وتم قياس حجم الورم مرتين أسبوعياً لمدة الدراسة. تم إجراء القتل الرحيم للحيوانات فى اليوم 29 عند 4 و24 ساعة بعد الجرعة النهائية من المركب A وتم حصاد الأورام من ثلاثة حيوانات لكل مجموعة فى كل نقطة
- 25

زمنية. تم تحديد الفعالية من متوسط التغييرات في حجم السورم بين D1 وD29. يلخص المنشور نتائج الاختبار كغير هامة (ns) عند $0.05 < P$ ، هامة (يرمز إليها بـ "*") عند $0.05 \geq P > 0.01$ ، هامة جداً (***) عند $0.01 \geq P > 0.001$ ، وهامة للغاية (****) عند $0.001 \geq P$. ترد النتائج في الجدول أدناه.

الوقت	متوسط Nadir	التراجعات		الدلالة الإحصائية					T/C أو T/T ₀	متوسط الحجم، مم ³			نظام المعالجة				n	ملاحظة
		CR	PR	مقابل G8	مقابل G4	مقابل G3	مقابل G2	مقابل G1		التغيير	اليوم 29	اليوم 1	الجدول الزمني	الطريقة	مجم/كجم	العامل		
صفر	0.6% يوم 8	صفر	صفر	---	---	---	---	---	---	943	1065	122	28×bid 28×qd	po po	---	سواغ 1 سواغ 2	10	
صفر	0.1% يوم 8	صفر	صفر	---	---	---	---	ns	%95	894	1016	122	28×bid	po	20	Cpd. A	10	
صفر	2.5% يوم 8	صفر	صفر	---	---	---	---	ns	%57	538	660	122	28×qd	po	25	Cpd. B	10	
صفر	1.2% يوم 8	صفر	صفر	---	---	---	---	ns	%88	830	955	125	4×biwk	ip	20	سيتوكسيماب	10	
صفر	07% يوم 8	صفر	صفر	***	---	ns	ns	ns	%39	366	491	125	28×bid 28×qd	po po	20 25	Cpd. A Cpd. B	10	
صفر	---	صفر	صفر	ns	**	---	**	**	%12	114	239	125	28×bid 4×biwk	po ip	20 20	Cpd. A سيتوكسيماب	10	
صفر	1.4% يوم 4	صفر	صفر	***	ns	ns	---	ns	%49	459	584	125	28×qd 4×biwk	po ip	25 20	Cpd. B سيتوكسيماب	10	
صفر	---	صفر	صفر	---	***	**	***	***	%2-	3-	120	123	28×bid 28×qd 4×biwk	po po ip	20 25 20	Cpd. A Cpd. B سيتوكسيماب	10	
صفر	10.1% يوم 11	صفر	صفر	---	---	---	---	**	%11	107	229	122	5×qod	iv	30	باكليتاكسيل	10	

تم تحديد فعالية المعالجة في اليوم 29، اليوم الذي به تم الانتهاء من إعطاء جرعات المركب A. ولغرض التحليلات الإحصائية، تم تحديد ΔTV ، الفرق في حجم الورم بين D1 (بداية إعطاء الجرعات) ويوم نقطة النهاية، لكل حيوان. بالنسبة لكل مجموعة معالجة، تم حساب الاستجابة في يوم نقطة النهاية بواسطة أحد العلاقات التالية:

$$5 \quad T/C (\%) = 100 \times \Delta T / \Delta C \quad \text{لـ } \Delta T < \text{ صفر}$$

$$T/T_0 (\%) = 100 \times \Delta T / T_0 \quad \text{لـ } \Delta T > \text{ صفر،}$$

حيث

$\Delta T =$ (متوسط حجم الورم للمجموعة المعالجة في يوم نقطة النهاية) - (متوسط حجم الورم للمجموعة المعالجة في D1)،

10 $\Delta C =$ (متوسط حجم الورم لمجموعة التحكم في يوم نقطة النهاية) - (متوسط حجم الورم لمجموعة التحكم في D1)، و

$T_0 =$ متوسط حجم الورم للمجموعة المعالجة في D1.

قيم T/T_0 هي تمثيل سلبي لصافي انخفاض الورم لمجموعة. تشير قيم T/C 40% أو أقل إلى النشاط العلاجي المحتمل.

15 الاستجابة للمعالجات التوليفية (المجموعات 5-8)

في المجموعة 5، أسفر المركب A في توليفة ثنائية مع المركب B عن ΔT 366 مم³، المقابل لـ 39% T/C ، وتثبيط نمو ورم متوسط غير هام. تحسنت التوليفة بشكل غير ملحوظ عند المعالجة الأحادية بالمركب A في المجموعة 2 والمعالجة الأحادية بالمركب B في المجموعة 3.

في المجموعة 6، أسفر المركب A في توليفة ثنائية مع السيتوكسيماب عن ΔT 114 مم³، المقابل لـ 12% T/C، وتثبيط هام ($P > 0.01$). تحسنت التوليفة بشكل ملحوظ عند المعالجة الأحادية بالمركب A في المجموعة 2 والمعالجة الأحادية بالسيتوكسيماب في المجموعة 4 ($P > 0.01$).

في المجموعة 7، أسفر المركب B في توليفة ثنائية السيتوكسيماب عن ΔT 459 مم³، المقابل لـ 49% T/C، وتثبيط غير هام. تحسنت التوليفة بشكل غير ملحوظ عند المعالجة الأحادية بالمركب B في المجموعة 3 والمعالجة الأحادية بالسيتوكسيماب في المجموعة 4.

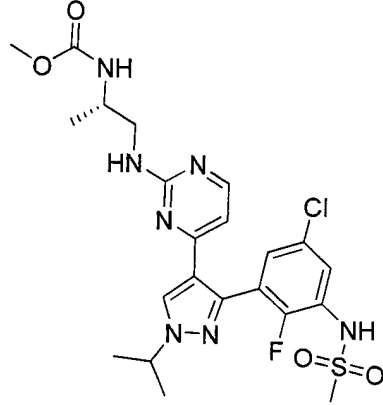
المجموعة 8، أسفرت التوليفة الثلاثية للمركب A، المركب B، والسيتوكسيماب عن ΔT 3 مم³، المقابل لـ 2% T/T0، ونشاط كبير ($P > 0.001$). تحسنت هذه المعالجة بشكل

كبير عند المعالجة الأحادية بالمركب A في المجموعة 2 ($P > 0.001$)، المعالجة الأحادية بالمركب B في المجموعة 3 ($P > 0.01$)، والمعالجة الأحادية بالسيتوكسيماب في المجموعة 4 ($P > 0.001$). بالإضافة إلى ذلك، تحسنت بشكل كبير عند التوليفات الثنائية مع المركب A/B في المجموعة 5 والمركب B في المجموعة 7 ($P > 0.01$)، وبشكل غير ملحوظ عند التوليفة الثنائية مركب A/B السيتوكسيماب في المجموعة 6.

عناصر الحماية

1. توليفة صيدلية تشتمل على:

(أ) مثبط B-Raf بالصيغة



5

أو ملح مقبول صيدلياً منه،

(ب) مثبط EGFR ، و، اختياريًا،

(ج) مثبط $PI3K-\alpha$ ،

للتعاطى المتزامن، المنفصل أو المتسلسل.

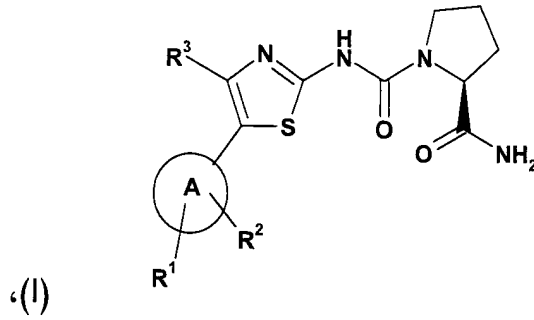
2. توليفة وفقاً لعنصر 1 حيث مثبط EGFR هو إيرلوتينيب أو جسم مضاد أحادي النسيلة.

3. توليفة وفقاً لعنصر 2 حيث مثبط EGFR هو جسم مضاد أحادي النسيلة مختار من

المجموعة التي تتكون من سيتوكسيماب وبانيتوميوماب.

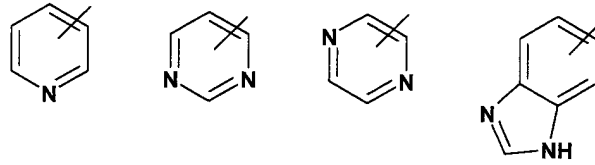
4. توليفة وفقاً لعنصر 3 حيث مثبط EGFR هو سيتوكسيماب.

5. توليفة وفقاً لعنصر 1 حيث مثبط $PI3K$ هو مركب بالصيغة ا



حيث

A تمثل آريل مخطط مختار من المجموعة التي تتكون من:



- 5 R1 تمثل أحد البدائل التالية: (1) الكيل-C1-C7 غير مستبدل أو مستبدل، على نحو مفضل مستبدل، حيث تكون البدائل المذكورة مختارة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى تسعة من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، فلورو، أو واحد إلى اثنين من المجموعات الوظيفية التالية الكيل حلقى-C3-C5؛ (2) الكيل حلقى-C3-C5 مستبدل اختياريًا حيث يتم اختيار البدائل المذكورة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى أربعة من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، الكيل-C1-C4 (على نحو مفضل ميثيل)، فلورو، سيانو، أمينو كربونيل؛ (3) فنيل مستبدل اختياريًا حيث يتم اختيار البدائل المذكورة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى اثنين من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، هالو، سيانو، الكيل-C1-C7، الكيل أمينو-C1-C7، ثاني (الكيل-C1-C7) أمينو، الكيل أمينو كربونيل-C1-C7، ثاني (الكيل-C1-C7) أمينو كربونيل، الكوكسى-C1-C7؛ (4) أول أو ثاني أمين مستبدل اختياريًا؛ حيث يتم اختيار البدائل المذكورة على نحو مستقل من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، الكيل-C1-C7 (الذي يكون غير مستبدل أو مستبدل بديل واحد أو أكثر مختار من المجموعة التي تتكون من ديوتيريوم، فلورو،

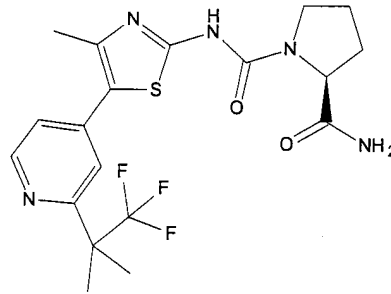
- كلورو، هيدروكسي)، فنيل سلفونيل (الذي يكون غير مستبدل أو مستبدل بواحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد، من الكيل-C1-C7، الكوكسي-C1-C7، ثاني (الكيل-C1-C7) أمينو- الكوكسي-C1-C7)؛ (5) سلفونيل مستبدل؛ حيث يتم اختيار البديل المذكور من المجموعات الوظيفية التالية: الكيل-C1-C7 (الذي يكون غير مستبدل أو مستبدل ببديل واحد أو أكثر مختار من المجموعة التي تتكون من ديوتيريوم، فلورو)، بيروليدينو، (الذي يكون غير مستبدل أو مستبدل ببديل واحد أو أكثر مختار من المجموعة التي تتكون من ديوتيريوم، هيدروكسي، أوكسو؛ خاصةً أوكسو واحد)؛ (6) فلورو، كلورو؛

R2 تمثل هيدروجين؛

- R3 تمثل (1) هيدروجين، (2) فلورو، كلورو، (3) ميثيل مستبدل اختياريًا، حيث تكون البدائل المذكورة مختارة على نحو مستقل من واحد أو أكثر، على نحو مفضل واحد إلى ثلاثة من المجموعات الوظيفية التالية: ديوتيريوم، فلورو، كلورو، ثاني ميثيل أمينو؛

باستثناء (S)- بيروليدين-2.1- حمض ثاني كربوكسيلك 2- أميد 1- (5)-[2]- (بيوتيل ثلاثي)- بيريميدين-4- [4- ميل]-4- ميثيل- ثيازول-2- ميل)- أميد).

6. توليفة وفقاً للعنصر 5 حيث مثبط PI3K هو مركب بالصيغة



15

أو ملح مقبول صيدلياً منه.

7. توليفة وفقاً للعنصر 6 حيث مثبط EGFR هو سيتوكسيماب.

8. توليفة صيدلية وفقاً للعنصر 1 للاستخدام في معالجة مرض تكاثرى في مريض في حاجة لذلك.
9. توليفة صيدلية وفقاً للعنصر 1 للاستخدام في تحضير دواء لمعالجة مرض تكاثرى.
10. توليفة صيدلية وفقاً للعنصر 9 حيث يتميز المرض التكاثرى بطفرة B-Raf.
11. توليفة صيدلية وفقاً للعنصر 10 حيث طفرة B-Raf هي طفرة V600.
12. توليفة صيدلية وفقاً للعنصر 11، حيث المرض التكاثرى هو سرطان القولون والمستقيم.
13. استخدام التوليفة وفقاً للعنصر 1 لتصنيع دواء لمعالجة مرض تكاثرى.
14. استخدام توليفة صيدلية وفقاً للعنصر 1 مرض تكاثرى في مريض بشرى حيث يتميز المرض التكاثرى بطفرة B-Raf.
15. الاستخدام وفقاً لعنصر 14 حيث طفرة B-Raf هي طفرة V600.
16. الاستخدام وفقاً لعنصر 15، حيث المرض التكاثرى هو سرطان القولون والمستقيم.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37829	Date de dépôt : 05/08/2013
Déposant : NOVARTIS AG	Date d'entrée en phase nationale : 04/02/2015
	Date de priorité: 07/08/2012
Intitulé de l'invention : COMBINAISONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT UN INHIBITEUR DE B-RAF, UN INHIBITEUR D'EGFR ET FACULTATIVEMENT UN INHIBITEUR DE PI3K ALPHA	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 15/12/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
1 - 44
- Revendications
16

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/4439, 31/506, 31/517, A 61P 35/00

CPC : A61K31/4439; A61K31/506; A61K31/517; A61K39/39558

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	WO2011025927; IRM LLC; NOVARTIS AG [CH]; HUANG SHENLIN [US]; JIN XIANMING [US]; LIU ZUOSHENG [US]; 03/03/2011.	1 - 12
Y	WO2011028540; GENENTECH INC [US]; HATZIVASSILIOU GEORGIA [US]; MALEK SHIVA [US]; 10/03/2011	1 - 12
Y	WO2011046894; GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; AUGER KURT [US]; BACHMAN KURTIS EARL [US]; 21/04/2011	1 - 12
Y	WO2010029082; NOVARTIS AG [CH]; CARAVATTI GIORGIO [CH]; FAIRHURST ROBIN ALEC [GB]; 18/03/2010	1 - 12

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

- a- La revendication 13 (type suisse) devrait être reformulée dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 12 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-12	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 12 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2011025927

D2 : WO2011028540

1. Nouveauté (N) :

Aucun document de l'art antérieur ne décrit une combinaison pharmaceutique telle que décrite dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent l'objet des revendications 1 – 12 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13

2. Activité inventive (AI) :

Le document D2 considéré comme l'état de la technique le plus proche décrit une combinaison synergique d'un inhibiteur B-Raf et d'un inhibiteur EGFR (erlotinab/tarceva) pour le traitement de tumeurs exprimant la mutation B-Raf V600E.

L'objet de la revendication 1 diffère de D2 par l'inhibiteur B-Raf revendiqué.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un inhibiteur B-Raf alternative à utiliser en association avec un inhibiteur de l'EGFR.

La solution proposée dans la présente demande ne peut pas être considérée comme inventive pour les raisons suivantes :

D1 décrit le composé A de la présente demande comme un inhibiteur de B-raf alternatif appropriée, l'homme de métier aurait la possibilité de se tourner vers l'enseignement de D1 pour arriver à la solution proposée dans la présente demande.

En cas d'effet technique surprenant comme une synergie par exemple, la demande devrait être limitée aux seules combinaisons de composés spécifiques pour lesquelles l'effet technique surprenant a été démontré.

Par conséquent l'objet des revendications 1 – 12 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet des revendications 14 - 16 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.