



## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 562103EA/032

### КОМБИНИРОВАННЫЕ СПОСОБЫ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

**[0001]** Настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/566398, поданной 30 сентября 2017 года, предварительной заявке США № 62/578298, поданной 27 октября 2017 года, и предварительной заявке США № 62/654024, поданной 6 апреля 2018 года, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

#### ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ СПИСКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ ASCII

**[0002]** Содержание следующего предоставленного текстового файла ASCII включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме: считываемая компьютером форма (CRF) списка последовательностей (название файла: 757822000240SEQLIST.TXT, дата записи: 27 сентября 2018 года, размер: 16 кБ).

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

**[0003]** Злокачественная опухоль является серьезной проблемой здравоохранения, причем согласно прогнозам, в 2016 году в США должно было умереть приблизительно 595690 человек только от злокачественной опухоли в соответствии с American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2016 (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>).

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0004]** Настоящее изобретение относится к пониманию того, что комбинированная терапия средством, которое ингибирует передачу сигнала белком запрограммированной смерти 1 (PD-1), и средством, которое ингибирует поли [ADP-рибоза] полимеразу (PARP), является пригодной для лечения определенных злокачественных опухолей. Среди прочего, настоящее изобретение относится к пониманию того, что комбинированная терапия как средством, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, так и средством, которое ингибирует PARP, может снизить эффективную дозу одного или обоих средств.

**[0005]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли у индивидуума, где злокачественная опухоль ассоциирована с одним или несколькими из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или ассоциирована с экспрессией LPA1, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует PARP ("терапия против PARP"), и средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 ("терапия против PD-1"), индивидууму.

**[0006]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли у индивидуума, включающему стадии: (а) определения того, имеет ли злокачественная клетка в образце от индивидуума одну или несколько мутаций в

одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1, или BRCA2, и/или определение того, экспрессирует ли злокачественная клетка в образце от индивидуума LPA1 на уровне, превышающем уровень в эталонном образце; и (b) введения терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует поли [ADP-рибоза] полимеразу (PARP), и средства, которое ингибирует передачу сигнала белком запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), индивидууму, если злокачественная клетка в образце от индивидуума имеет одну или несколько мутаций в одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или экспрессирует LPA1 на уровне, превышающем уровень в эталонном образце.

**[0007]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу индукции или усиления иммунного ответа у индивидуума, где индивидуум имеет злокачественную опухоль, которая ассоциирована с одной или несколькими мутациями в одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или ассоциирована с экспрессией LPA1, включающему введение терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует поли [ADP-рибоза] полимеразу (PARP), и средства, которое ингибирует передачу сигнала белком запрограммированной смерти 1 (PD-1), индивидууму.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является человек. В других вариантах осуществления индивидуумом является не являющееся человеком животное, например, млекопитающее, включающее, например, собаку, кошку, лошадь или корову.

**[0009]** Средства, которые ингибируют передачу сигнала PD-1, включают средства, которые связывают и блокируют рецепторы PD-1 на Т-клетках без запуска передачи ингибиторного сигнала, средства, которые связываются с лигандами PD-1, предупреждая их связывание с PD-1, средства, которые выполняют оба этих действия, и средства, которые предотвращают экспрессию генов, которые кодируют либо PD-1, либо природные лиганды PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антительное средство. Средства на основе антител против PD-1 могут включать любой полипептид или полипептидный комплекс, который включает структурные элементы иммуноглобулинов, достаточные для обеспечения специфического связывания. Иллюстративные антительные средства включают, но не ограничиваются ими, моноклональные антитела, поликлональные антитела, фрагменты антител, такие как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты и выделенные CDR или их наборы; одноцепочечные Fv; слитые конструкции полипептид-Fc; однодоменные антитела (например, однодоменные антитела акулы, такие как IgNAR или их фрагменты); антитела камелоидов; замаскированные антитела (например, Probodies<sup>®</sup>); иммунопрепараты на основе модульного белка с малым размером молекул ("SMIP<sup>TM</sup>"); одноцепочечные или тандемные диантитела (TandAb<sup>®</sup>); VHH; Anticalin<sup>®</sup>; миниантитела Nanobody<sup>®</sup>; BiTE<sup>®</sup>; белки с анкириновыми повторами или DARPIN<sup>®</sup>; Avimer<sup>®</sup>; DART; TCR-подобные

антитела; Adnectin<sup>®</sup>; Affilin<sup>®</sup>; Trans-body<sup>®</sup>; Affibody<sup>®</sup>; TrimerX<sup>®</sup>; микробелки; Fynomer<sup>®</sup>, Centyryn<sup>®</sup> и KALBITOR<sup>®</sup>. В некоторых вариантах осуществления антителное средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой моноклональное антитело или его производное. В некоторых вариантах осуществления антителное средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антитело против PD-1, антитело против PD-L1 или их производное. Антитела против PD-1 и PD-L1 включают, например, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A317, BI 754091, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, LY3300054, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаб, милламолекулу PD-L1, PDR001, пембролизумаб, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, любое из антител, описанных в WO2014/179664, и любые их производные. В некоторых определенных вариантах осуществления средство включает комбинации средств, которые ингибируют передачу сигнала PD-1.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-1. В некоторых определенных вариантах осуществления антителное средство против PD-1 представляет собой суррогатное антитело против PD-1 для введения животному (например, антитело мыши для введения мыши или крысы). В некоторых вариантах осуществления антителное средство против PD-1 предназначено для введения человеку.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления антителное средство против PD-1 представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из: BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 и их производных. В некоторых вариантах осуществления антителное средство против PD-1 представляет собой пембролизумаб или его производное. В некоторых вариантах осуществления антителное средство против PD-1 представляет собой ниволумаб или его производное. В некоторых вариантах осуществления антителное средство против PD-1 представляет собой TSR-042 или его производное. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-1, содержащее последовательность CDR-H1 GFTFSSYD (SEQ ID NO: 14), последовательность CDR-H2 ISGGGSYT (SEQ ID NO: 15), последовательность CDR-H3 ASPYYAMDY (SEQ ID NO: 16), последовательность CDR-L1 QDVGTA (SEQ ID NO: 17), последовательность CDR-L2 WAS (SEQ ID NO: 18), и последовательность CDR-L3 QHYSSYPWT (SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-1, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах

осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антительное средство против PD-1, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

**[0012]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой средство против PD-L1/L2. В некоторых вариантах осуществления средство против PD-L1/L2 представляет собой антительное средство против PD-L1. В некоторых определенных вариантах осуществления антительное средство против PD-L1 представляет собой суррогатное антитело против PD-1 для введения животному (например, антитело мыши для введения мыши или крысы). В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-L1 предназначено для введения человеку. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, LY3300054, миламолекулу PD-L1, или их производные.

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления средства, которые ингибируют PARP, включают средства, которые ингибируют PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, выбрано из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола, и солей или производных любых из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой антительное средство. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, выбрано из группы, состоящей из: нирапариба, олапариба, рукапариба, талазопариба, велипариба и их солей или производных. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой нирапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой комбинацию средств.

**[0014]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят индивидууму, которому проводят или будут проводить

лечение нирапарибом, перорально активным ингибитором PARP. В некоторых определенных вариантах осуществления пембролизумаб, ниволумаб или TSR-042 вводят индивидууму, которому проводят, проводили или будут проводить лечение нирапарибом. В некоторых определенных вариантах осуществления нирапариб вводят индивидууму, которому проводят, проводили или будут проводить лечение пембролизумабом, ниволумабом или TSR-042.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления индивидуум по настоящему изобретению является положительным по BRCA. В других вариантах осуществления индивидуум является отрицательным по BRCA. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является отрицательным по gBRCA, отрицательным по tBRCA или отрицательным по sBRCA. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является отрицательным по tBRCA.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения злокачественная опухоль ассоциирована с одной или несколькими мутациями по меньшей мере в двух из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или ассоциирована с экспрессией LPA1. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией в Kras. В некоторых вариантах осуществления, в которых злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией Kras, злокачественная опухоль ассоциирована по меньшей мере с одной дополнительной мутацией, выбранной из мутации в PTEN или в TP53. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией в Kras и мутацией в PTEN. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией в Kras и мутацией в TP53. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с гомозиготной мутацией в TP53. В других вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с гетерозиготной мутацией в TP53. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с гомозиготной мутацией в PTEN. В других вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с гетерозиготной мутацией в PTEN.

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией Kras G12D. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией PTEN -/-. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией TP53 -/-. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией Kras G12D и мутацией PTEN -/-. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией TP53 -/-. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с экспрессией LPA1. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является положительным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией Kras G12D и мутацией TP53 -/-. В некоторых вариантах осуществления индивидуум

является положительным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией BRCA1. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией  $Apc^{min/+}$  (гетерозиготная). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с одной или несколькими мутациями в одном или нескольких дополнительных генах в дополнение к одной или нескольким мутациям в одном или нескольких из Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2.

**[0018]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, и средство, которое ингибирует PARP, вводят в соответствии с режимом, который включает по меньшей мере один курс лечения из 2-12 недель. Длительность лечения должна определяться медицинским специалистом. В некоторых вариантах осуществления лечение может продолжаться до прогрессирования заболевания или токсичности. В некоторых вариантах осуществления курс лечения составляет по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель или по меньшей мере 8 недель. В некоторых вариантах осуществления терапию против PD-1 и терапию против PARP проводят посредством повторяющихся курсов из 21 суток. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят на первые сутки первого курса. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят на первые сутки последующего курса. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят в пределах от одного до трех суток до или после первых суток последующего курса. В некоторых вариантах осуществления режим включает по меньшей мере 3 курса лечения.

**[0019]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг пембролизумаба у человека или 2 мг/кг пембролизумаба. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят внутривенно. В родственных вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

**[0020]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят в дозе, которая эквивалентна 240 мг ниволумаба у человека или 3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят внутривенно. В родственных вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят внутривенно в течение приблизительно 60 минут.

**[0021]** В некоторых вариантах осуществления, когда средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антительное средство против PD-1, антительное средство против PD-1 вводят в дозе 1, 3 или 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 вводят в дозе 1, 3 или 10 мг/кг каждые

две недели. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 500 мг в человека. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 500 мг у человека каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 1000 мг у человека. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 1000 мг у человека каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 500 мг у человека, каждые 3 недели на протяжении четырех доз, за которыми следует по меньшей мере одна доза, которая эквивалентна 1000 мг у человека, каждые шесть недель. В некоторых вариантах осуществления дозы, эквивалентные 1000 мг, вводят каждые шесть недель после первой дозы, эквивалентной 1000 мг, до тех пор, пока достижение пользы не прекратится.

**[0022]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, вводят в сниженной дозе. В некоторых вариантах осуществления сниженная доза является меньшей, чем доза, эквивалентная одобренной FDA дозе нирапариба для применения в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления сниженная доза является меньшей, чем доза, эквивалентная наиболее высокой одобренной FDA дозе нирапариба для применения в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления сниженная доза является меньшей, чем доза нирапариба для применения в качестве монотерапии, одобренная регуляторным органом, отличным от FDA. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, вводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг нирапариба у человека один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления вводят дозу 100 мг или 200 мг нирапариба один раз в сутки.

**[0023]** В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает лечение, при котором индивидуум получает увеличенную дозу средства, которое ингибирует PARP, если уровень гемоглобина у индивидуума  $\geq 9$  г/дл, тромбоцитов  $\geq 100000$ /мкл и нейтрофилов  $\geq 1500$ /мкл для всех анализов, проведенных в ходе одного или нескольких курсов. В некоторых вариантах осуществления доза средства, которое ингибирует PARP, возрастает после двух курсов. В некоторых вариантах осуществления увеличенная доза средства, которое ингибирует PARP, предназначена для применения в качестве единственного средства. В некоторых вариантах осуществления увеличенная доза средства, которое ингибирует PARP, эквивалентна 300 мг нирапариба у человека.

**[0024]** В некоторых вариантах осуществления индивидуума ранее лечили одним или несколькими различными способами лечения злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления индивидуума ранее лечили одной или несколькими из лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечили одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью линиями предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечили одной линией

предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления индивидуума лечили двумя линиями предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия представляет собой цитотоксическую терапию. В некоторых вариантах осуществления цитотоксическая терапия включает химиотерапию.

**[0025]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения злокачественная опухоль представляет собой рак эндометрия, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак фаллопиевых труб, рак яичка, первичный рак брюшины, рак толстого кишечника, рак ободочной и прямой кишки, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области, меланому, почечноклеточный рак, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому, глиобластому и гематологическую злокачественную опухоль, такую как множественная миелома, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина/первичная средостенная В-клеточная лимфома или хронический миелогенный лейкоз.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

**[0026]** На **фиг.1А** представлена экспрессия белка стимулятора генов интерферона (STING), p-STING (Ser366), p-TBK1 (Ser172), TBK1, p-NF-κB p65 и NF-κB p65 в клетках MDA-MB-436 при лечении 1 мкМ в течение 48 часов. На **фиг.1В** представлена экспрессия мРНК IFNB1 в клетках MDA-MB-436 после лечения нирапарибом. На **фиг.1С** представлена экспрессия мРНК IFNB1 в клетках DLD1 BRCA2-/- после лечения нирапарибом. На **фиг.1D** представлена экспрессия мРНК IFNA1 в клетках DLD1 BRCA2-/- после лечения нирапарибом. На **фиг.1Е** представлена схематичная диаграмма каскада передачи сигнала cGAS/STING при активации вследствие повреждения ДНК.

**[0027]** На **фиг.2** представлено ингибирование роста опухоли (TGI) вследствие лечения нирапарибом отдельно, антителом против PD-1 или антителом против PD-L1 отдельно, и комбинацией нирапариба и антитела против PD-1 или антитела против PD-L1 в панели моделей с ксенотрансплантатами сингенных и гуманизированных злокачественных опухолей.

**[0028]** На **фиг.3А-фиг.3Е** представлена оценка эффективности лечения на основе объема опухоли в синергической модели MMTV-LPA1 для молочной железы (**фиг.3А**), Kras G12D и PTEN-нуль для мочевого пузыря (**фиг.3В**), модели саркомы TP53-нуль (**фиг.3С**), модели с мутантным BRCA1 для молочной железы (**фиг.3D**), и модели с гетерозиготным мутантом APC<sup>Min</sup> для кожи (**фиг.3Е**).

**[0029]** На **фиг.4А** представлена эффективность введения 30 мг/кг нирапариба и 10 мг/кг антитела против PD-1 на основе объема опухоли в синергической модели BRCA1-нуль, TP53-нуль и Kras G12D для яичника. На **фиг.4В** представлена эффективность введения 50 мг/кг нирапариба и 10 мг/кг антитела против PD-1, исходя из объема опухоли

в сингенной модели BRCA1-нуль, TP53-нуль и Kras G12D для яичника. На **фиг.4С** представлены результаты измерения с помощью графика рассеяния для индивидуальных объемов опухоли на 22 сутки. На **фиг.4D** представлены результаты измерения с использованием графика рассеяния для индивидуальных объемов опухоли на 29 сутки. На **фиг.4Е** представлен рост опухоли у свободных от опухоли мышей в результате лечения после повторного введения опухолевых клеток на 65 сутки. На **фиг.4F** представлен процент моноцитарных супрессорных клеток миелоидного происхождения (M-MDSC) в популяции CD11b+ опухолевых клеток на 7 сутки лечения.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

### *Определения*

**[0030]** Как используют в рамках изобретения, термин "введение", главным образом, относится к введению композиции индивидууму или в систему. Специалистам в данной области известно множество путей, которые в определенных обстоятельствах можно использовать для введения индивидууму (например, человеку). Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть глазным, пероральным, парентеральным, местным и т.д. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, посредством бронхиального вливания), буккальным, дермальным (которое может представлять собой или включать, например, одно или несколько из местного на кожу, внутрикожного, интердермального, чрескожного и т.д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, внутрикостномозговым, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, осуществляемым в конкретный орган (например, внутripеченочным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, подъязычным, местным, трахеальным (например, посредством интратрахеального вливания), вагинальным, витреальным и т.д. В некоторых вариантах осуществления введение может вовлекать дозирование, которое является прерывающимся (например, несколько доз, разделенных во времени) и/или периодическим (например, индивидуальные дозы, разделенные одинаковым периодом времени). В некоторых вариантах осуществления введение может вовлекать непрерывное дозирование (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

**[0031]** Как используют в рамках изобретения, термины "дозированная форма" или "единичная дозированная форма" относятся к физически дискретным единицам активного вещества (например, терапевтического или диагностического средства) для введения индивидууму. Как правило, каждая такая единица содержит заданное количество активного вещества. В некоторых вариантах осуществления такое количество представляет собой единичную дозировку (или ее часть), пригодную для введения в соответствии с режимом, для которого определено, что он коррелирует с желаемым или благоприятным исходом при введении соответствующей популяции (например, с терапевтическим режимом). Специалистам в данной области будет понятно, что общее

количество терапевтической композиции или средства, вводимого конкретному индивидууму, определяется лечащим врачом и может вовлекать введение нескольких дозированных форм.

**[0032]** Как используют в рамках изобретения, термин "режим" относится к набору единичных доз (как правило, более одной), которые вводят индивидуально индивидууму, как правило, с интервалом, соответствующим одному или нескольким периодам времени. В некоторых вариантах осуществления данное терапевтическое средство вводят в соответствии с режимом, который может вовлекать одну или несколько доз. В некоторых вариантах осуществления режим включает множество доз, каждая из которых отделена по времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления индивидуальные дозы отделены друг от друга периодами времени одинаковой длительности; в некоторых вариантах осуществления режим включает несколько доз, где дозы разделены периодами времени различной длительности. В некоторых вариантах осуществления режим включает одинаковые дозы. В некоторых вариантах осуществления режим включает различные дозы. В некоторых вариантах осуществления режим включает по меньшей мере одну дозу, где доза включает одну единичную дозу терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления режим включает по меньшей мере одну дозу, где доза включает две или более единичных доз терапевтического средства. Например, дозу 250 мг можно вводить в качестве одной единичной дозы 250 мг или в качестве двух единичных доз 125 мг. В некоторых вариантах осуществления режим коррелирует с или приводит к желаемому или благоприятному исходу при введении в целевой популяции (например, представляет собой терапевтический режим).

**[0033]** Как используют в рамках изобретения, выражение "одобренная FDA доза" относится к дозе или режиму дозирования средства, которые определены U.S. Food & Drug Administration ("FDA") как демонстрирующие достаточную безопасность и эффективность для удовлетворения требованиям FDA для разрешения продажи. В некоторых вариантах осуществления безопасность и эффективность дозы или режима дозирования средства оценивают посредством проведения одного или нескольких клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления разрешение продажи от FDA выдано для средства с целью применения для одного или нескольких показаний. В некоторых определенных вариантах осуществления разрешение продажи от FDA выдано для средства с целью применения для лечения злокачественной опухоли.

**[0034]** Как используют в рамках изобретения, термин "пациент", "индивидуум" или "исследуемый индивидуум" относится к любому организму, которому вводят соединение или соединения, описанные в настоящем описании, в соответствии с настоящим изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Иллюстративные индивидуумы включают животных (например, млекопитающие, такие как мыши, крысы, кролики, собаки, кошки, лошади, крупный рогатый скот, свиньи, олени, не являющиеся человеком приматы и люди; насекомые; черви; птицы; пресмыкающиеся; земноводные и т.д.). В некоторых вариантах

осуществления индивидуумом является человек. В некоторых вариантах осуществления индивидуум может страдать от и/или быть предрасположенным к заболеванию, нарушению и/или состоянию (например, злокачественной опухоли). В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек, у которого диагностирована злокачественная опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек, обладающий одним или несколькими женскими репродуктивными органами. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек женского пола (например, женщина), у которого диагностирована гинекологическая злокачественная опухоль или рак молочной железы (например, злокачественная опухоль, такая как рак яичника, рак фаллопиевой трубы(трёб), перитонеальный рак и рак молочной железы). Как используют в рамках изобретения, "популяция пациентов" или "популяция индивидуумов" относится к множеству пациентов или индивидуумов.

**[0035]** Термин "образец", как используют в рамках изобретения, относится к композиции, полученной или происходящей из индивидуума (например, человека). Образцы включают срезы тканей, такие как биоптаты и образцы, полученные при аутопсии, и замороженные срезы для гистологических целей. Источником образца ткани или клеток может быть солидная ткань, такая как свежий, замороженный и/или законсервированный образец органа или ткани, или биоптат, или аспирационный биоптат; кровь или любые компоненты крови; жидкости организма. Образец ткани также может представлять собой первичные или культивируемые клетки или клеточные линии. Необязательно образец ткани или клеток получен из пораженной заболеванием ткани/органа. Например, образец может содержать злокачественные клетки или представлять собой биоптат злокачественной опухоли индивидуума. Образец ткани может содержать соединения, которые в природе не сосуществуют с тканью, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксажи, питательные вещества, антибиотики и т.п.

**[0036]** Как используют в рамках изобретения, "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства, которое вызывает желаемый эффект, для достижения которого его вводят. В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, которое является достаточным при введении популяции, страдающей от или предрасположенной к заболеванию, нарушению и/или состоянию в соответствии с режимом, для лечения заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое снижает встречаемость и/или тяжесть, и/или предупреждает или замедляет возникновение одного или нескольких симптомов заболевания, нарушения и/или состояния. Специалистам в данной области будет понятно, что термин "терапевтически эффективное количество" в действительности не требует, чтобы заболевание, нарушение, и/или состояние прошло у конкретного индивидуума. Вместо этого, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое обеспечивает желаемый фармакологический ответ у

значительного количества индивидуумов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления указание на терапевтически эффективное количество может представлять собой указание на количество, определенное в одной или нескольких конкретных тканях (например, ткань, пораженная заболеванием, нарушением или состоянием) или жидкостях (например, кровь, слюна, сыворотка, пот, слезы, моча и т.д.). Специалистам в данной области будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество конкретного средства или терапии может быть составлено и/или может вводиться в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное средство может быть составлено и/или может вводиться в множестве доз, например, в качестве части режима.

**[0037]** Как используют в рамках изобретения, "CA-125" означает антиген злокачественной опухоли 125. Тест на CA-125 используют для определения количества белка CA-125 в крови пациента. Тест на CA-125 можно использовать для мониторинга определенных злокачественных опухолей в ходе и после лечения, включая использование для оценки продления выживаемости без прогрессирования. В некоторых случаях тест на CA-125 можно использовать для поиска каких-либо признаков рака яичника у женщин с очень высоким риском заболевания.

**[0038]** Как используют в рамках изобретения, "химиотерапевтическое средство" относится к химическому средству, которое ингибирует пролиферацию, рост, продолжительность жизни и/или метастатическую активность злокачественных клеток. Примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бисульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины (например, альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилломеламин); ацетогинины; дельта-9-тетрагидроканнабиол (например, дронабинол, MARINOL®); бета-лапахон; лапахол; колхицины; бетулиновую кислоту; камптотецин (в том числе синтетический аналог топотекан (HYCAMTIN®), CPT-11 (иринотекан, CAMPTOSAR®), ацетилкамптотецин, скополетин и 9-аминокамптотецин); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (в том числе его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); подофиллотоксин; подофиллиновую кислоту; тенипозид; криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (в том числе синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреастатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамидина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднемустин, трофосфамид, урацил мустард; нитрозомочневина, такая как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиинового антибиотики (например, калихеамицин); динемистин, в том числе динемистин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностантин и сходные хромофоры хромопротеиновых эндиинового антибиотиков),

аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, декторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин ADRIAMYCIN® (в том числе морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как даноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналовые средства, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; средство для восполнения фолиевой кислоты, такое как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангвидин); уретан; виндезин (ELDISINE®, FILLDISINE®), декарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепу; таксаны, например, паклитаксел TAXOL® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), сконструированный на основе альбумина препарат из наночастиц паклитаксела ABRAXANE™ (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) и доцетаксел TAXOTERE® (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Франция); хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; средства на основе платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин (VELBAN®); платина; этопзид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин (ONCOVIN®); оксалиплатин; лейковорин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; эдатрексат; дауномицин; аминоклутерин; кселоду; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из указанных выше; а также сочетания двух или более из указанных выше, такие как CHOP, сокращение для комбинированной терапии циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном, и FOLFOX, сокращение для режима лечения оксалиплатином

(ELOXATIN™) в комбинации с 5-FU и лейковорином.

**[0039]** Также это определение включает антигормональные средства, которые действуют, регулируя или ингибируя действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая тамоксифен NOLVADEX®), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен FARESTON®; ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует продукцию эстрогена в надпочечниках, например, такие как 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, магестрола ацетат MEGACE®, экземестан AROMASIN®, форместан, фадрозол, ворозол RIVISOR®, лектрозол FEMARA® и анастрозол ARIMIDEX®; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; а также троксацитабин (нуклеозидный аналог цитозина на основе 1,3-диоксолана); антисмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в каскадах передачи сигнала, вовлеченных в aberrантную пролиферацию клеток, например, таких как PKC-альфа, Raf, H-Ras и ген рецептора эпидермального фактора роста (EGF-R); вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, вакцина ALLOVECTIN®, вакцина LEUVECTIN® и вакцина VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1 LURTOTECAN®; ABARELIX® gmRH; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных.

**[0040]** "Химиотерапевтическое средство-антиметаболит" представляет собой средство, которое является структурно сходным с метаболитом, но не может использоваться организмом продуктивным образом. Многие химиотерапевтические средства-антиметаболиты препятствуют продуцированию нуклеиновых кислот, РНК и ДНК. Примеры химиотерапевтических средств-антиметаболитов включают гемцитабин (GEMZAR®), 5-фторурацил (5-FU), капецитабин (XELODA™), 6-меркаптопурин, метотрексат, 6-тиогуанин, пеметрексед, ралтитрексед, арабинозилцитозин ARA-C цитарабин (CYTOSAR-U®), дакарбазин (DTIC-DOMED), азозитозин, дезоксицитозин, пиридмиден, флударабин (FLUDARA®), кладрабин, 2-дезоксид-D-глюкозу и т.д. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство-антиметаболит представляет собой гемцитабин. Гемцитабин HCl продается Eli Lilly под торговым наименованием GEMZAR®.

**[0041]** Как используют в рамках изобретения, "химиотерапевтическое средство на основе платины" представляет собой химиотерапевтическое средство, которое содержит органическое соединение, которое содержит платину в качестве неотъемлемой части молекулы. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство на основе платины. В некоторых таких вариантах осуществления средство на основе платины выбрано из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, надаплатина, триплатина тетрагидрата, фенантриплатина, пикоплатина и страплатина.

**[0042]** Как используют в рамках изобретения, "мутация BRCA" или "мутация в

BRCA" относится к изменению или отличию в последовательности по меньшей мере одной копии любого или обоих из генов BRCA1 или BRCA2 относительно соответствующей эталонной последовательности (например, эталон дикого типа и/или последовательность, которая присутствуют в незлокачественных клетках индивидуума). Мутация в гене BRCA1/2 может приводить к дефициту BRCA1/2, который может включать, например, утрату или снижение экспрессии или функции гена BRCA и/или кодируемого белка. Такие мутации также могут быть обозначены как "вредные мутации" или предполагается, что они являются вредными мутациями. Мутация BRCA может представлять собой "герминативную мутацию BRCA", что указывает на то, что она унаследована от одного или обоих родителей. Герминативная мутация поражает каждую клетку организма и передается потомству. Мутация BRCA также может быть приобретенной на протяжении жизни, т.е. спонтанно возникшей в любой клетке организма ("сомы") в любой момент времени на протяжении жизни индивидуума (например, не наследственная), что взаимозаменяемо обозначают в настоящем описании как "спорадическая мутация BRCA" или "соматическая мутация BRCA". Генетические тесты являются доступными и известны специалистам в данной области. Например, набор BRCAAnalysis CDx<sup>®</sup> представляет собой диагностический тест *in vitro* для детекции и классификации герминативных вариантов BRCA1/2. С использованием выделенной геномной ДНК BRCAAnalysis CDx идентифицирует в кодирующих областях белков и на границах интрон/экзон генов BRCA1 и BRCA2. Однонуклеотидные варианты и небольшие инсерции и делеции (инсерции-делеции) можно идентифицировать посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) и нуклеотидного секвенирования. Детекцию больших делеций и дупликаций в BRCA1 и BRCA2 можно проводить с использованием мультиплексной ПЦР. Указание на "статус BRCA" относится, по меньшей мере в некоторых случаях, к наличию или отсутствию мутации по меньшей мере в одной копии либо BRCA1, либо BRCA2. В некоторых вариантах осуществления указание на статус BRCA может относиться к уровню экспрессии мРНК, уровню метилирования или другой эпигенетической модификации любого или обоих из BRCA1 и BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент с "положительным статусом BRCA", "BRCA+", "BRCA-мутант" или "BRCA-положительный" относится к пациенту, для которого определено, что его образец содержит мутацию в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент с "положительным статусом BRCA" относится к пациенту, для которого определено, что его образец имеет сниженную экспрессию BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент с "негативным статусом BRCA", "BRCA-", "BRCA-дикий тип" или "BRCA-негативный" относится к пациенту, для которого определено, что его пациент имеет последовательность BRCA1 и/или BRCA2 дикого типа (например, BRCA<sup>wt</sup>). В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определен в отношении присутствия герминативных мутаций BRCA (например, gBRCA<sup>mut</sup>). В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определен в отношении присутствия мутаций BRCA

циркулирующей опухолевой ДНК (например, ctBRCA<sup>mut</sup>) и/или мутаций BRCA внеклеточной ДНК (например, cfBRCA<sup>mut</sup>). В некоторых вариантах осуществления статус мутаций BRCA определяют в образце крови индивидуума. В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определяют в отношении присутствия соматических мутаций BRCA (sBRCA<sup>mut</sup>) и/или опухолевых мутаций BRCA (tBRCA<sup>mut</sup>). В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определяют в отношении присутствия одной или нескольких из sBRCA<sup>mut</sup>, tBRCA<sup>mut</sup>, gBRCA<sup>mut</sup> ctBRCA<sup>mut</sup> и cfBRCA<sup>mut</sup>.

**[0043]** Как используют в рамках изобретения, термин "выживаемость без прогрессирования" означает период времени, в течение которого индивидуум, имеющий заболевание (например, злокачественную опухоль) выживает без значительного ухудшения болезненного состояния. Выживаемость без прогрессирования можно оценивать в качестве периода времени, в ходе которого отсутствует прогрессирование роста опухоли и/или когда не определяется, что болезненное состояние пациента является прогрессирующим заболеванием. В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования индивидуума, имеющего злокачественную опухоль, оценивают посредством оценки размера опухоли (очага повреждения), количества опухолей (очагов повреждения) и/или метастазов.

**[0044]** Термин "прогрессирование" роста опухоли или "прогрессирующее заболевание" (PD), как используют в рамках изобретения применительно к статусу злокачественной опухоли, указывает на увеличение суммы диаметров целевых очагов повреждения (опухолей). В некоторых вариантах осуществления прогрессирование роста опухоли относится по меньшей мере к 20% увеличению суммы диаметров целевых очагов, когда в качестве эталона принимают наименьшую сумму в исследовании (это включает исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании). В некоторых вариантах осуществления в дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма диаметров целевых очагов повреждения также должна демонстрировать абсолютное увеличение по меньшей мере на 5 мм. Появление одного или нескольких новых очагов также может учитываться при определении прогрессирования роста опухоли. Прогрессирование для целей определения выживаемости без прогрессирования также может быть определено, если удовлетворяется по меньшей мере один из следующих критериев: 1) оценка опухоли посредством СТ/MRI однозначно демонстрирует прогрессирующее заболевание согласно критериям RECIST 1.1; или 2) дополнительные диагностические тесты (например, гистология/цитология, ультразвуковые способы, эндоскопия, позитронная эмиссионная томография) идентифицируют новые очаги повреждения или квалифицируют существующие очаги повреждения как однозначно прогрессирующее заболевание и CA-125-прогрессирование согласно критериям Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) (см. Rustin et al., Int J Gynecol Cancer 2011;21: 419-423, которая включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме); 3) однозначные клинические признаки и симптомы PD, не связанные с не злокачественными или ятрогенными причинами ([i] некупируемая связанная со злокачественной опухолью

боль; [ii] обструкция кишечника злокачественной опухолью/ухудшение дисфункции; или [iii] однозначное симптоматическое ухудшения асцита или плеврального выпота) и CA-125-прогрессирование согласно критериям GCIG.

**[0045]** Как используют в рамках изобретения, термин "частичный ответ" или "PR" относится к снижению прогрессирования опухоли у индивидуума, на которое указывает уменьшение суммы диаметров целевых очагов повреждения, принимая за эталон исходную сумму диаметров. В некоторых вариантах осуществления PR относится по меньшей мере к 30% уменьшению суммы диаметров или целевых очагов, принимая в качестве эталона исходную сумму диаметров. Иллюстративные способы оценки частичного ответа идентифицированы в руководстве RECIST. См. E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009).

**[0046]** Как используют в рамках изобретения, "стабилизация" роста опухоли или "стабильное заболевание" (SD) относится как ни к достаточному уменьшению для квалификации как PR, так и ни к достаточному увеличению для квалификации как PD. В некоторых вариантах осуществления стабилизация относится к менее чем 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% изменению (увеличению или снижению) суммы диаметров целевых очагов, принимая в качестве эталона исходную сумму диаметров. Иллюстративные способы оценки стабилизации роста опухоли или стабильного заболевания идентифицированы в руководстве RECIST. См. E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009).

**[0047]** Как используют в рамках изобретения, термин "полный ответ" или "CR" используют для обозначения исчезновения всех или по существу всех целевых очагов. В некоторых вариантах осуществления CR относится к снижению на 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% суммы диаметров целевых очагов (т.е. уменьшению очагов повреждения), принимая в качестве эталонную исходную сумму диаметров. В некоторых вариантах осуществления CR указывает на то, что после лечения остается менее 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее от общего диаметра очагов. Иллюстративные способы оценки полного ответа идентифицированы в руководстве RECIST. См. E. A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009).

**[0048]** Как используют в рамках изобретения, "отношение рисков" представляет собой выражение риска или шанса событий в подвергаемой лечению группе в качестве отношения к событиям, произошедшим в контрольной группе. Отношение рисков может быть определено любым способом известным в данной области, например, посредством модели Кокса, регрессионного метода для данных о выживаемости, который обеспечивает оценку отношения шансов и его доверительного интервала. Отношение шансов является оценкой отношения величин шансов в группе лечения против контрольной группы. Отношение шансов является вероятностью того, что, если рассматриваемое событие еще

не произошло, то оно произойдет в следующий временной интервал, деленной на общую длительность этого интервала. Условием пропорциональной регрессии шансов является то, что отношение шансов является постоянным с течением времени.

**[0049]** Как используют в рамках изобретения, термин "лечение" (также "лечить" или "проведение лечения") относится к любому проведению терапии, которая частично или полностью смягчает, ослабляет, облегчает, ингибирует, замедляет возникновение, снижает тяжесть и/или снижает встречаемость одного или нескольких симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления такое лечение может представлять собой лечение индивидуума, который не демонстрирует признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или индивидуума, который демонстрирует только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния. Альтернативно или дополнительно, такое лечение может представлять собой лечение индивидуума, который демонстрирует один или несколько развернутых признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может представлять собой лечение индивидуума, который был диагностирован как страдающий от соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может представлять собой лечение индивидуума, о котором известно, что он имеет один или несколько факторов предрасположенности, которые статистически коррелируют с увеличенным риском развития соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

**[0050]** Как используют в рамках изобретения, термин "полиморф" относится к кристаллической структуре соединения. Как используют в рамках изобретения, термин "сольват" относится к кристаллической форме либо со стехиометрическим, либо с нестехиометрическим количеством растворителя, включенного в кристаллическую структуру. Аналогично, термин "гидрат" относится к кристаллической форме либо со стехиометрическим, либо с нестехиометрическим количеством воды, включенной в кристаллическую структуру.

**[0051]** Как используют в рамках изобретения, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые по мнению медицинского специалиста пригодны для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и имеют приемлемое соотношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, происходящие из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота,

бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, виннокаменная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, используемых в данной области, таких как ионообменные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептаноат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.

**[0052]** Соли, образованные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4}\text{алкила})_4$ . Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Следующие фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих количествах, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов амина, образованные с использованием противоионов, такие как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

**[0053]** Как используют в рамках изобретения, термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, в которой активное вещество составлено с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активное вещество присутствует в единичной дозировке, пригодной для введения в терапевтическом режиме, которая демонстрирует статистически значимую вероятность достижения заданного терапевтического эффекта при введении в соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть специально составлена для введения в твердой или жидкой форме, включая композиции, адаптированные для перорального введения, например, жидкие лекарственные формы для перорального введения (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, таблетки, предназначенные для буккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык. Фармацевтическая композиция также может относиться к медикаменту.

**[0054]** Как используют в рамках изобретения, термин "антитело" относится к полипептиду, который включает канонические элементы последовательности иммуноглобулинов, достаточные для обеспечения специфического связывания с конкретным антигеном-мишенью. Как известно в данной области, интактные антитела, продуцируемые в природе, представляют собой тетрамерные агенты массой

приблизительно 150 кДа, состоящие из двух идентичных полипептидов тяжелой цепи (каждый приблизительно по 50 кДа) и двух идентичных полипептидов легкой цепи (каждый приблизительно по 25 кДа), которые ассоциируют друг с другом в обычно так называемую "Y-образную" структуру. Каждая тяжелая цепь содержит по меньшей мере четыре домена (каждый из которых имеет длину приблизительно 110 аминокислот) - N-концевой вариабельный (VH) домен (расположенный по концам Y-структуры), за которым следует три константных домена: CH1, CH2 и C-концевой CH3 (расположенный в основании ствола Y). Короткая область, известная как "переключатель", соединяет вариабельные и константные области тяжелой цепи. "Шарнирная область" соединяет CH2- и CH3-домены с остальной частью антитела. Две дисульфидные связи в этой шарнирной области соединяют два полипептида тяжелой цепи друг с другом в интактном антителе. Каждая легкая цепь содержит два домена - N-концевой вариабельный (VL) домен, за которым следует C-концевой константный (CL) домен, отделенные друг от друга другим "переключателем". Специалистам в данной области хорошо известны элементы структуры и последовательности антител, они способны распознать "вариабельные" и "константные области" в представленных последовательностях, и им понятно, что может существовать некоторая нестрогость в определении "границ" между такими доменами, так что различные представления одной и той же последовательности цепи антитела могут указывать, например, на то, что такая граница находится в положении, которое сдвинуто на один или несколько остатков относительно другого представления той же последовательности цепи антитела. Интактные тетрамеры антитела состоят из двух димеров тяжелая цепь-легкая цепь, в которых тяжелая и легкая цепи связаны друг с другом одной дисульфидной связью; две других дисульфидных связи соединяют шарнирные области тяжелой цепи друг с другом, так что димеры соединяются друг с другом и образуется тетрамер. Производимые в природе антитела также являются гликозилированными, как правило, в CH2-домене. Каждый домен в природном антителе имеет структуру, характеризующуюся "укладкой иммуноглобулина", образованной из двух бета-листов (например, 3-, 4- или 5-цепочечные листы), упакованных друг против друга в сжатом антипараллельном бета-бочонке. Каждый вариабельный домен содержит три вариабельных петли, известных как "определяющие комплементарность области" (CDR1, CDR2, и CDR3) и четыре в довольно инвариантных "каркасных" области (FR1, FR2, FR3 и FR4). При сворачивании природных антител области FR из бета-слоев, которые обеспечивают структурный каркас для доменов, и области петли CDR как из тяжелой, так и из легкой цепей, сближаются в трехмерном пространстве, создавая единый гипервариабельный антигенсвязывающий центр, расположенный на конце Y-структуры. Fc-область встречающихся в природе антител связывается с элементами системы комплемента, а также с рецепторами на эффекторных клетках, включая, например, эффекторные клетки, которые опосредуют цитотоксичность. Как известно в данной области, аффинность и/или другие характеристики связывания Fc-областей в отношении Fc-рецепторов могут модулироваться посредством гликозилирования или другой

модификации. В некоторых вариантах осуществления антитела, продуцированные и/или используемые в соответствии с настоящим изобретением, включают гликозилированные Fc-домены, включая Fc-домены с модифицированным или встроенным таким гликозилированием. Для целей настоящего изобретения, в определенных вариантах осуществления любой полипептид или комплекс полипептидов, который включает достаточные последовательности доменов иммуноглобулинов, как встречается в природных антителах, может быть обозначен как и/или может использоваться в качестве "антитела", независимо от того, является ли такой полипептид продуцированным в природе (например, созданным организмом, реагирующим на антиген), или полученным способами рекомбинантной инженерии, химическим синтезом, или посредством другой искусственной системы или методологии. В некоторых вариантах осуществления антитело является поликлональным; в некоторых вариантах осуществления антитело является моноклональным. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет последовательности константной области, характерные для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления элементы последовательности антитела являются гуманизированными, приматизированными, химерными, и т.д., как известно в данной области. Более того, термин "антитело", как используют в рамках изобретения, в некоторых вариантах осуществления (если нет иных указаний или если это не ясно из контекста) относится к любым известным в данной области или разработанным конструкциям или форматам для использования структурных и функциональных признаков антител в альтернативном представлении. В иллюстративных вариантах осуществления антитело, используемое в соответствии с настоящим изобретением, имеет формат, выбранный из, но не ограничиваясь ими, интактных IgA-, IgG-, IgE- или IgM-антител; би- или мультиспецифических антител (например, Zybodies<sup>®</sup> и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты и выделенные CDR или их наборы; одноцепочечных Fv; слитых конструкций полипептид-Fc; однодоменных антител (например, однодоменные антитела акулы, такие как IgNAR или их фрагменты); антител камелоидов; замаскированных антител (например, Probodies<sup>®</sup>); иммунопрепаратов на основе модульного белка с малым размером молекул ("SMIP<sup>TM</sup>"); одноцепочечных или тандемных диантител (TandAb<sup>®</sup>); VHH; Anticalin<sup>®</sup>; миниантитела Nanobody<sup>®</sup>; BiTE<sup>®</sup>; белков с анкириновыми повторами или DARPIN<sup>®</sup>; Avimer<sup>®</sup>; DART; TCR-подобных антител; Adnectin<sup>®</sup>; Affilin<sup>®</sup>; Trans-body<sup>®</sup>; Affibody<sup>®</sup>; TrimerX<sup>®</sup>; микробелков; Fynomer<sup>®</sup>, Centyryn<sup>®</sup> и KALBITOR<sup>®</sup>. В некоторых вариантах осуществления антитело может быть лишено ковалентной модификации (например, присоединения гликана), которая присутствовала бы, если бы оно было продуцировано в природе. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, груза [например, поддающейся детекции части, терапевтической части, каталитической части и т.д.], или другой выступающей группы [например, полиэтиленгликоль и т.д.]).

**[0055]** Как используют в рамках изобретения, термин "антительное средство" относится к средству, которое специфически связывается с конкретным антигеном. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает любой полипептид или полипептидный комплекс, который включает структурные элементы иммуноглобулинов, достаточные для сообщения специфического связывания. Иллюстративные антительные средства включают, но не ограничиваются ими, моноклональные антитела или поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления антительное средство может включать одну или несколько последовательностей константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления антительное средство может включать один или несколько элементов последовательности, которые являются гуманизированными, приматизированными, химерными и т.д., как известно в данной области. Во многих вариантах осуществления термин "антительное средство" используют для обозначения одной или нескольких известных в данной области или разработанных конструкций или форматов для применения структурных и функциональных признаков антител в альтернативном представлении. В иллюстративных вариантах осуществления антительное средство, используемое в соответствии с настоящим изобретением, имеет формат, выбранный из, но не ограничиваясь ими, интактных IgA-, IgG-, IgE- или IgM-антител; би- или мультиспецифических антител (например, Zybodyes<sup>®</sup> и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты и выделенные CDR или их наборы; одноцепочечных Fv; слитых конструкций полипептид-Fc; однодоменных антител (например, однодоменные антитела акулы, такие как IgNAR или их фрагменты); антител камелоидов; замаскированных антител (например, Probodies<sup>®</sup>); иммунопрепаратов на основе модульного белка с малым размером молекул ("SMIP<sup>TM</sup>"); одноцепочечных или тандемных диантител (TandAb<sup>®</sup>); VHH; Anticalin<sup>®</sup>; миниантитела Nanobody<sup>®</sup>; BiTE<sup>®</sup>; белков с анкириновыми повторами или DARPIN<sup>®</sup>; Avimer<sup>®</sup>; DART; TCR-подобных антител; Adnectin<sup>®</sup>; Affilin<sup>®</sup>; Trans-body<sup>®</sup>; Affibody<sup>®</sup>; TrimerX<sup>®</sup>; микробелков; Fynomer<sup>®</sup>, Centyrin<sup>®</sup> и KALBITOR<sup>®</sup>. В некоторых вариантах осуществления антитело может быть лишено ковалентной модификации (например, присоединение гликана), которая присутствовала бы, если бы оно было продуцировано в природе. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, груза [например, поддающейся детекции части, терапевтической части, каталитической части и т.д.], или другую выступающую группу [например, полиэтиленгликоль и т.д.]). Во многих вариантах осуществления антительное средство представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого включает один или несколько структурных элементов, признаваемых специалистами в данной области как определяющая комплементарность область (CDR); в некоторых вариантах осуществления антительное средство представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого включает по меньшей мере одну CDR (например, по

меньшей мере одну CDR тяжелой цепи и/или по меньшей мере одну CDR легкой цепи), которая по существу идентична CDR, встречающейся в эталонном антителе. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том, что она либо идентична ей по последовательности, либо содержит 1-5 аминокислотных замен по сравнению с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том, что она демонстрирует по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том, что она демонстрирует по меньшей мере 96%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том, что по меньшей мере одна аминокислота во включенной CDR удалена, присоединена или заменена по сравнению с эталонной CDR, однако включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в основном идентична последовательности эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том, что 1-5 аминокислот во включенной CDR удалены, присоединены или замещены по сравнению с эталонной CDR, однако включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том, что по меньшей мере одна аминокислота во включенной CDR заменена по сравнению с эталонной CDR, однако включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в основном идентична последовательности эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том, что 1-5 аминокислот во включенной CDR удалены, присоединены или заменены по сравнению с эталонной CDR, однако включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления антительное средство представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого включает структурные элементы, признаваемые специалистами в данной области в качестве переменного домена иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления антительное средство представляет собой полипептидный белок, имеющий связывающий домен, который гомологичен или по большей части гомологичен иммуноглобулин-связывающему домену.

Как используют в рамках изобретения, термин "гомология" относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновых кислот (например, молекулы ДНК и/или молекулы РНК) и/или между полипептидными молекулами. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются "гомологичными" друг другу, если их по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичны. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются "гомологичными" друг другу,

если их последовательности по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% сходны (например, содержат остатки со сходными химическими свойствами в соответствующих положениях). Например, как хорошо известно специалистам в данной области, определенные аминокислоты, как правило, классифицируют как сходные друг с другом в качестве "гидрофобных" или "гидрофильных" аминокислот, и/или в качестве имеющих "полярные" или "неполярные" боковые цепи. Замена одной аминокислоты другой аминокислотой того же типа часто может считаться "гомологичной" заменой.

**[0056]** Как будет понятно специалистам в данной области доступно множество алгоритмов, которые позволяют сравнение последовательностей для определения их степени гомологии, в том числе путем допуска пропусков определенной длины в одной последовательности относительно другой при рассмотрении, какие остатки "соответствуют" друг другу в различных последовательностях. Вычисление процентной гомологии между двумя последовательностями нуклеиновых кислот, например, можно проводить путем выравнивания двух последовательностей для целей оптимального сравнения (например, пропуски можно вносить в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, и не соответствующие последовательности могут не рассматриваться для целей сравнения). В определенных вариантах осуществления длина последовательностей, выровненных для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по существу 100% от длины эталонной последовательности. Затем проводят сравнение нуклеотидов в соответствующих нуклеотидных положениях. Когда положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом, что и в соответствующем положении во второй последовательности, тогда молекулы являются идентичными в этом положении; когда положение в первой последовательности занято сходным нуклеотидом с нуклеотидом в соответствующем положении во второй последовательности, тогда молекулы являются сходными в этом положении. Процентная гомология между двумя последовательностями является функцией количества идентичных и сходных положений, которыми обладают последовательности, учитывая количество пропусков и длину каждого пропуска, который должен быть внесен для оптимального выравнивания двух последовательностей. Репрезентативные алгоритмы и компьютерные программы, пригодные для определения процентной гомологии между двумя нуклеотидными последовательностями, включают, например, алгоритм Meyers и Miller (CABIOS, 1989, 4: 11-17), который включен в программу ALIGN (версия 2.0) с использованием таблицы веса остатков PAM120, штрафа для продолжения пропуска 12 и штрафа за пропуск 4. Альтернативно процентную гомологию между двумя нуклеотидными последовательностями можно определять, например, с использованием программы GAP в пакете программ GCG с использованием матрицы NWSgapdna.CMP.

**[0057]** Как используют в рамках изобретения, термин "комбинированная терапия" относится к клиническому вмешательству, когда индивидуума одновременно подвергают двум или более терапевтическим режимам (например, два или более терапевтических средств). В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических режимов могут проводиться одновременно. В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических режимов могут проводиться последовательно (например, первый режим проводится перед введением каких-либо доз второго режима). В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических режима проводят в форме перекрывающихся режимов дозирования. В некоторых вариантах осуществления введение в комбинированной терапии может вовлекать проведение введения одного или нескольких терапевтических средств или способов у индивидуума, которому проводят введение другого средства(средств) или способа. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия не обязательно требует, чтобы отдельные средства вводились вместе в одной композиции (или даже не обязательно, чтобы они вводились одновременно). В некоторых вариантах осуществления проведение введения двух или более терапевтических средств или способов комбинированной терапии осуществляют у индивидуума по отдельности, например, в отдельных композициях, посредством отдельных путей введения (например, одно средство перорально, а другое средство внутривенно) и/или в различные моменты времени. В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических средств можно вводить совместно в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, в качестве части одного химического комплекса или ковалентной структуры), посредством одного и того же пути введения и/или в одно и то же время.

### ***Злокачественные опухоли***

**[0058]** Злокачественная опухоль представляет собой аномальный рост клеток, который имеет тенденцию к пролиферации неконтролируемым образом и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Злокачественная опухоль - это не одно заболевание. Она представляет собой группу из более чем 100 различных и обособленных заболеваний. Злокачественная опухоль может вовлекать любую ткань организма и иметь различные формы в каждой области организма. Большинство злокачественных опухолей получают свое название в соответствии с типом клетки или органа, из которой они берут свое начало. Опухоль может быть злокачественной или доброкачественной. Доброкачественная опухоль означает, что опухоль может расти, но не распространяется. Раковая опухоль является злокачественной, что означает, что она может расти и распространяться в другие части организма. Если злокачественная опухоль распространяется (метастазирует), новая опухоль имеет то же название, что исходная (первичная) опухоль. Частота конкретной злокачественной опухоли может зависеть от пола. В то время как рак кожи является наиболее распространенным типом злокачественной опухоли как для мужчин, так и для женщин, вторым из наиболее распространенных типов у мужчин является рак предстательной железы и у женщин - рак

молочной железы.

**[0059]** Способы по изобретению можно использовать для лечения любого типа злокачественной опухоли, известного в данной области. Неограничивающие примеры злокачественных опухолей, подлежащих лечению способами по настоящему изобретению, могут включать меланому (например, метастазирующая злокачественная меланома), рак почки (например, светлоклеточная карцинома), рак предстательной железы (например, рефрактерная к гормонам аденокарцинома предстательной железы), аденокарциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак пищевода, плоскоклеточную карциному, рак печени, рак яичника, рак шейки матки, рак щитовидной железы, глиобластому, глиому, лейкоз, лимфому, мезотелиому, саркому и другие неопластические новообразования. Кроме того, изобретение включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные опухоли, рост которых можно ингибировать с использованием способов по изобретению. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, подлежащая лечению способами по настоящему изобретению, включает, например, карциному, плоскоклеточную карциному (например, цервикального канала, века, соединительной оболочки, влагалища, легкого, полости рта, кожи, мочевого пузыря, головы и шеи, языка, гортани и горла), и аденокарциному (например, предстательной железы, тонкого кишечника, эндометрия, цервикального канала, толстого кишечника, легкого, поджелудочной железы, горла, прямой кишки, матки, желудка, молочной железы и яичника). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, подлежащая лечению способами по настоящему изобретению, кроме того, включает саркомы (например, миогенная саркома), лейкоз, неврому, меланому и лимфому.

**[0060]** В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов, подлежащих лечению комбинированной терапией по настоящему изобретению, имеет солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой меланому, почечноклеточный рак, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстого кишечника, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнных желез, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиома, саркому или карциному из клеток Меркеля. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов, подлежащие лечению комбинированной терапией по настоящему изобретению, имеют гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гематологическую злокачественную опухоль, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ("DLBCL"), лимфома Ходжкина ("HL"), неходжкинская лимфома ("NHL"), фолликулярная лимфома ("FL"), острый миелоидный лейкоз ("AML") или множественная миелома ("MM").

#### ***Гинекологические злокачественные опухоли***

**[0061]** В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению можно использовать для лечения гинекологической злокачественной опухоли, такой как рак

яичника, рак фаллопиевых труб или первичный перитонеальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой эпителиальную карциному. Эпителиальная карцинома составляет вплоть до 85%-90% случаев рака яичника. В то время как исторически считалось, что рак яичника начинается на поверхности, новые данные указывают на то, что по меньшей мере некоторые случаи рака яичника начинаются в специальных клетках в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой мелкие протоки, соединяющие яичники женщины с ее маткой, которые являются частью женской репродуктивной системы. В нормальной женской репродуктивной системе имеется две фаллопиевых трубы, по одной с каждой стороны матки. Злокачественные клетки, которые возникают в фаллопиевой трубе, могут выходить на поверхность яичника на ранних стадиях. Термин "рак яичника" часто используют для описания эпителиальных злокачественных опухолей, которые начинаются в яичнике, в фаллопиевой трубе, и в выстилке брюшной полости, называемой брюшиной. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой или включает герминогенную опухоль. Герминогенные опухоли представляют собой тип рака яичника, который развивается из продуцирующих яйцеклетку клеток яичника. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой или включает стромальную опухоль. Стромальные опухоли развиваются в клетках соединительной ткани, которые удерживают яичники вместе, которые иногда представляют собой ткань, которая продуцирует женские гормоны, называемые эстрогенами. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой или включает гранулезоклеточную опухоль. Гранулезоклеточные опухоли могут секретировать эстроген, что вызывает непривычное вагинальное кровотечение на момент времени постановки диагноза.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления гинекологическая злокачественная опухоль (например, рак яичника) является метастазирующей. В некоторых вариантах осуществления гинекологическая злокачественная опухоль (например, рак яичника) представляет собой развернутую гинекологическую злокачественную опухоль (например, рак яичника). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой гинекологическую злокачественную опухоль стадии II, стадии III или стадии IV (например, рак яичника).

**[0063]** Прогнозируемая встречаемость эпителиального рака яичника у женщин в США в 2012 году составила приблизительно 22280 (15500 смертей) и в Европе в 2012 году она оценивалась как 65538 случаев (42704 смертей). На момент постановки диагноза у большинства женщин имеется развернутое заболевание, что объясняет высокую смертность. Стандартная терапия развернутого рака яичника, как правило, состоит из хирургического уменьшения опухолевой массы и химиотерапевтического режима. Первоначальная химиотерапия состоит из химиотерапии на основе либо таксана, либо платины, или их комбинации. В то время как было описано, что пациенты отвечают первоначально на терапию первой линии, у многих из этих пациентов, которые

первоначально отвечают, в конечном итоге возникает рецидив в пределах 1-3 лет. После рецидива пациенты отвечают умеренно или слабо на последующую химиотерапию. Кроме того, непереносимость средств на основе платины является клинической проблемой, поскольку риск совокупной токсичности возрастает при продолжительном лечении. Существует значительная неудовлетворенная потребность в способах лечения, вследствие высокой частоты рецидивов, несмотря на первоначально высокую частоту ответа. Попытки улучшить стандартную химиотерапию двумя лекарственными средствами (карбоплатин и паклитаксел) путем добавления третьего цитотоксического лекарственного средства (топотекан, гемцитабин или доксил), оказались unsuccessful (du Bois et al, 2006 и Pfisterer et al, 2006).

### ***Рак молочной железы***

**[0064]** В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению можно использовать для лечения рака молочной железы. Обычно рак молочной железы начинается либо в клетках продуцирующих молоко желез, известных как доли, либо в протоках. Менее часто рак молочной железы может начинаться в стромальных тканях. Они включают жирные и волокнистые соединительные ткани молочной железы. С течением времени клетки рака молочной железы могут вторгаться в близлежащие ткани, такие как подмышечные лимфатические узлы или легкие, в процессе, называемом метастазированием. Факторами, которые определяют тип предлагаемого лечения, являются стадия рака молочной железы, размер опухоли и скорость ее роста. Варианты лечения включают хирургическую операцию для удаления опухоли, медикаментозное лечение, которое включает химиотерапию и гормональную терапию, лучевую терапию и иммунотерапию. Прогноз и выживаемость широко варьируются; пятилетняя относительная выживаемость варьируется от 98% до 23% в зависимости от типа рака молочной железы. Рак молочной железы является второй из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире с приблизительно 1,7 миллиона новых случаев в 2012 году, и он является пятой из наиболее распространенных причин смерти от злокачественной опухоли с приблизительно 521000 смертей. Из этих случаев приблизительно 15% являются тройными негативными, которые не экспрессируют рецептор эстрогена, рецептор прогестерона (PR) или HER2.

**[0065]** В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастазирующий рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой развернутый рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы стадии II, стадии III или стадии IV. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы стадии IV. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы.

### ***Рецидивирующие злокачественные опухоли***

**[0066]** В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую

злокачественную опухоль, которую ранее лечили химиотерапией. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство на основе платины. В некоторых таких вариантах осуществления средство на основе платины выбрано из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления злокачественную опухоль характеризуют как "резистентная к платине". В некоторых вариантах осуществления резистентная к платине злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль, которая прогрессировала в пределах 3 лет (например, в пределах 30 месяцев, в пределах 24 месяцев, в пределах 18 месяцев, в пределах 12 месяцев или в пределах 6 месяцев) после завершения режима химиотерапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления резистентная к платине злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль, которая прогрессировала во время проведения у пациента химиотерапии на основе платины (т.е. пациент является "рефрактерным к платине").

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления пациент с рецидивирующей злокачественной опухолью, которого ранее лечили химиотерапией на основе платины, имел ответ, длившийся по меньшей мере 6 месяцев (например, по меньшей мере 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 12 месяцев, 14 месяцев, 16 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца), на терапию на основе платины. В некоторых вариантах осуществления пациент имел ответ, длившийся по меньшей мере 6 месяцев, на терапию первой линии на основе платины, однако в настоящее время он считается резистентным к платине. В некоторых вариантах осуществления пациента с рецидивирующей злокачественной опухолью лечат 1, 2, 3, 4 или 5 линиями предшествующей химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующий высокозлокачественный серозный рак яичника, фаллопиевых труб или первичный рак брюшины, и его ранее лечили химиотерапией против развернутого/метастазирующего заболевания, и он имел ответ, длившийся по меньшей мере 6 месяцев, на терапию первой линии на основе платины, но в данный момент считается резистентным к платине.

**[0069]** В некоторых вариантах осуществления пациенту со злокачественной опухолью проводят адъювантную терапию. В некоторых вариантах осуществления адъювантная терапия представляет собой дополнительную терапию злокачественной опухоли, которую проводят после первичного лечения, для снижения риска возвращения злокачественной опухоли. Адъювантная терапия может включать химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, направленную терапию или биологическую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент со злокачественной опухолью, которого лечили посредством по меньшей мере 1 предшествующего режима против развернутого/метастазирующего заболевания, имеет рецидив/прогрессирует в процессе или в пределах 1 месяца от завершения адъювантной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациента с рецидивирующей злокачественной опухолью лечили

1, 2, 3, 4 или 5 линиями предшествующей химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациент, имеющий тройной негативный рак молочной железы (TNBC), которого лечили посредством по меньшей мере 1 предшествующего режима против развернутого/метастазирующего заболевания, имеет рецидив/прогрессирует в процессе или в пределах 1 месяца от завершения адьювантной химиотерапии.

### **BRCA**

**[0070]** В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль характеризуется дефектом репарации ДНК, таким как мутации BRCA. BRCA 1 и 2 первоначально были идентифицированы как гены опухолевой супрессии, которые ассоциированы с увеличенной встречаемостью определенных злокачественных опухолей, когда они дефектны. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет одну или несколько герминогенных мутаций BRCA, спорадических мутаций BRCA и случаев гиперметилирования промотора BRCA. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет комбинацию двух или нескольких из герминогенной мутации BRCA, спорадической мутации BRCA и гиперметилирования промотора BRCA. Герминогенные мутации в генах BRCA-1 и BRCA-2 встречаются у большинства пациентов с наследственным раком молочной железы или яичника. Инактивация гена BRCA-1 или BRCA-2 посредством других механизмов, включающих соматические мутации BRCA-1/2 и/или сайленсинг гена посредством гиперметилирования промотора, возникает в значительной части нескольких спорадических опухолей. В частности, для рака яичника, соматические мутации BRCA-1 или BRCA-2 встречаются в 10%-15% всех эпителиальных карцином яичника (EOC) и значительно сниженная экспрессия BRCA-1 наблюдается в значительной части случаев спорадического рака яичника.

**[0071]** BRCA играет ключевую роль в репарации ДНК, включая гомологичную рекомбинацию. Согласно оценке, более половины случаев высокозлокачественного серозного рака яичника имеет дефект репарации ДНК. Опухолевые клетки с дефицитом BRCA могут обеспечивать возможность для терапевтического вмешательства с помощью средств, которые ингибируют каскады репарации ДНК и используют механизмы синтетической летальности для лечения злокачественной опухоли.

**[0072]** В некоторых вариантах осуществления индивидуум, которого лечат способами по настоящему изобретению, характеризуется как "положительный статус BRCA", "BRCA+" или "мутант BRCA". В некоторых вариантах осуществления пациент с "положительным статусом BRCA" относится к пациенту, образец которого определен как имеющий сниженную экспрессию BRCA1 и/или BRCA2.

**[0073]** В некоторых вариантах осуществления индивидуум, которого лечат способами по настоящему изобретению, характеризуется как "отрицательный статус BRCA", "BRCA-" или "BRCA-дикий тип". В некоторых вариантах осуществления отрицательный статус BRCA относится к пациенту, образец которого определен как имеющий последовательность BRCA1 и/или BRCA2 дикого типа (например, BRCA<sup>wt</sup>).

*Дополнительные мутации или сверхэкспрессия генов, ассоциированных со*

**злокачественной опухоли**

**[0074]** Различные мутации в генах или сверхэкспрессия генов ассоциированы со злокачественной опухолью. В настоящем описании описаны способы лечения злокачественной опухоли и способы индукции или усиления иммунного ответа у индивидуума со злокачественной опухолью, где злокачественная опухоль ассоциирована с одной или несколькими мутациями в одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Arс, BRCA1 или BRCA2, и/или ассоциирована с экспрессией LPA1. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль ассоциирована с одной или несколькими мутациями в дополнительных генах. Мутации в любых из этих генов могут представлять собой мутации любого типа, например, такие как точечная мутация, делеция или инсерция. Мутации могут иметь различные эффекты, такие как сниженная экспрессия гена, потеря функции белка, кодируемого геном, или приобретение функции белком, кодируемым геном. Мутация может находиться в одной или обеих копиях гена в злокачественной клетке. Наличие мутации может быть определено любым способом, известным специалисту в данной области, например, таким как выделение ДНК из злокачественной клетки, секвенирование соответствующих сегментов рассматриваемого и сравнение с эталонной последовательностью, такой как эталонная последовательность дикого типа и/или последовательность, которая присутствует в незлокачественных клетках индивидуума. Когда злокачественная опухоль ассоциирована с экспрессией гена, такого как LPA1, экспрессия гена происходит на более высоком уровне, чем в другой злокачественной клетке или в незлокачественной клетке.

**[0075]** Kras (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен) представляет собой протоонкоген, вовлеченный в клеточные каскады передачи сигнала, которые контролируют рост клеток, созревание клеток и клеточную смерть. Изменения единичных нуклеотидов в гене Kras и единичных аминокислот в кодируемом белке KRAS может приводить к активирующим мутациям, которые связаны с развитием и прогрессированием злокачественной опухоли. В частности, мутация G12D Kras вовлекает аминокислотную замену в положении 12 с глицина на аспарагиновую кислоту и связана с несколькими типами злокачественной опухоли, включая рак мочевого пузыря, рак ободочной и прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак яичника и рак поджелудочной железы.

**[0076]** PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) представляет собой ген опухолевой супрессии, который является мутантным в большом количестве злокачественных опухолей с высокой частотой. Белок, кодируемый PTEN, представляет собой фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат-3-фосфатазу, который осуществляет отрицательную регуляцию клеточных каскадов передачи сигнала АКТ/ПКВ. Мутации с потерей функции и делеции PTEN, такие как PTEN<sup>-/-</sup>, инактивируют ферментативную активность фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат-3-фосфатазы, что приводит к увеличенной пролиферации клеток и сниженной клеточной смерти. Инактивация PTEN ассоциирована с различными злокачественными опухолями, включая рак легкого, рак

молочной железы, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак толстого кишечника, рак мочевого пузыря и глиобластома.

**[0077]** TP53 (опухольный белок p53) представляет собой ген опухолевой супрессии, который кодирует p53, белок, который вносит вклад в геномную стабильность посредством связывания с ДНК и регуляции экспрессии генов для предупреждения мутаций в геноме. TP53 часто является мутантным во многих злокачественных опухолях человека, что указывает на то, что TP53 играет ключевую роль в предупреждении образования опухолей. Мутации с потерей функции и делеции TP53, такие как TP53<sup>-/-</sup>, ассоциированы с большинством злокачественных опухолей человека, включая рак эндометрия, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак фаллопиевых труб, рак яичка, первичный рак брюшины, рак толстого кишечника, рак ободочной и прямой кишки, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области, меланому, почечноклеточный рак, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнных желез, рак пищевода, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому и гематологическую злокачественную опухоль, такую как множественная миелома, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина/первичная средостенная В-клеточная лимфома и хронический миелогенный лейкоз.

**[0078]** APC (аденоматозный полипоз толстого кишечника), ген опухолевой супрессии, относящийся к каскаду передачи сигнала WNT, кодирует белок APC, который регулирует транскрипцию генов клеточной пролиферации посредством взаимодействия с фактором транскрипции β-катенином. Связывание APC с β-катенином приводит к убиквитинированию и деградации β-катенина, и, таким образом, подавлению генов-мишеней WNT. Напротив, потеря функции APC усиливает транскрипцию генов-мишеней β-катенина, таких как ген циклина D и c-Myc, для стимуляции пролиферации клеток. Герминативные и соматические мутации APC ассоциированы с различными злокачественными опухолями, такими как рак толстого кишечника, рак ободочной и прямой кишки, рак тонкого кишечника, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак пищевода, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области, меланома, рак яичка, рак печени и лимфома. В частности, люди с герминогенными мутациями APC предрасположены к образованию аденомы кишечника. В соответствующих моделях на мышах, Min (множественное новообразование кишечника) представляет собой мутантный аллель APC и гетерозиготные мыши APC<sup>Min</sup> генетически предрасположены к образованию аденомы кишечника.

**[0079]** LPA1 (также известный как LPAR1) представляет собой протоонкоген, который кодирует рецептор лизофосфатидной кислоты (LPA), интегральный мембранный белок, способствующий выживанию, пролиферации и миграции клеток. Аберрантная экспрессия и сверхэкспрессия LPA1 вовлечены в различные злокачественные опухоли,

включая рак эндометрия, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак легкого, рак ободочной и прямой кишки, рак мочевого пузыря, и меланому.

***Роль поли(ADP-рибоза)полимераз (PARP)***

**[0080]** Поли(ADP-рибоза) полимеразы (PARP) представляют собой семейство ферментов, которые расщепляют NAD<sup>+</sup>, высвобождая никотинамид, и успешно присоединяют элементы ADP-рибозы с образованием полимеров ADP-рибозы. Таким образом, активация ферментов PARP может приводить к истощению клеточных уровней NAD<sup>+</sup> (например, PARP в качестве потребителей NAD<sup>+</sup>) и опосредовать клеточную передачу сигнала через ADP-рибозилирование нижеследующих мишеней. PARP-1 представляет собой ДНК-связывающий фермент с цинковыми пальцами, который активируется посредством связывания с двухцепочечными или одноцепочечными разрывами ДНК. Было известно, что антиалкилирующие средства могут истощать содержание NAD<sup>+</sup> в опухолевых клетках и открытие PARP объяснило это явление (Parp Inhibitors and Cancer Therapy. Curtin N. in *Поли ADP Ribosylation*. ed. Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006: 218-233). Антиалкилирующие средства индуцируют разрывы цепей ДНК, которые активируют PARP-1, которая является частью каскада репарации ДНК. Поли ADP-рибозилирование ядерных белков посредством PARP-1 конвертирует повреждение ДНК во внутриклеточные сигналы, которые либо могут активировать репарацию ДНК (например, посредством каскада эксцизионной репарации оснований (BER)); либо могут запускать клеточную смерть в присутствии повреждения ДНК, которое является слишком выраженным и может репарироваться эффективно.

**[0081]** PARP-2 содержит каталитический домен и способна катализировать реакцию поли(ADP-рибозил)ирования. PARP-2 проявляет свойства аутомодификации, сходные с PARP-1. Белок локализуется в ядре *in vivo* и может отвечать за остаточный синтез поли(ADP-рибозы), наблюдаемый в клетках с дефицитом PARP-1, обработанных алкилирующими средствами или пероксидом водорода. Некоторые средства, которые ингибируют PARP (например, средства, в первую очередь нацеленные на ингибирование PARP-1) также могут ингибировать PARP-2 (например, нирапариб).

**[0082]** Роль ферментов PARP в ответе на повреждение ДНК (например, репарация ДНК в ответ на генотоксический стресс) привела к обоснованному предположению, что ингибиторы PARP могут быть пригодными средствами против злокачественной опухоли. Ингибиторы PARP могут быть особенно эффективными для лечения злокачественных опухолей в результате герминогенного или спорадического дефекта каскада репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации, таких как злокачественные опухоли с дефектом BRCA-1 и/или BRCA-2.

**[0083]** Доклинические эксперименты *ex vivo* и *in vivo* указывают на то, что ингибиторы PARP селективно являются цитотоксическими для опухолей с гомозиготной инактивацией генов BRCA-1 и/или BRCA-2, которые известны тем, что они являются важными в каскаде репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (HR). Биологическим основанием для применения ингибиторов PARP в качестве единственных

средств при злокачественных опухолях с дефектами в BRCA-1 и/или BRCA-2 является необходимость в PARP-1 и PARP-2 для эксцизионной репарации оснований (BER) поврежденной ДНК. При образовании одноцепочечных разрывов ДНК, PARP-1 и PARP-2 связываются с участками очагов повреждения, активируются и катализируют присоединение длинных полимеров ADP-рибозы (цепи PAR) на нескольких белках, ассоциированных с хроматином, включая гистоны, сам PARP и различные белки репарации ДНК. Это приводит к релаксации хроматина и быстрому привлечению факторов репарации ДНК, которые достигают и репарируют разрывы ДНК. Нормальные клетки репарируют вплоть до 10000 дефектов ДНК в сутки и одноцепочечные разрывы являются наиболее распространенной формой повреждения ДНК. Клетки с дефектами в каскаде BER входят в S-фазу с нерепарированными одноцепочечными разрывами. Предсуществующие одноцепочечные разрывы конвертируются в двухцепочечные разрывы по мере того, как аппарат репликации проходит через разрыв. Двухцепочечные разрывы, присутствующие в ходе S-фазы, предпочтительно репарируются посредством безошибочного каскада HR. Клетки с инактивацией генов, требуемых для HR, таких как BRCA-1 и/или BRCA-2, накапливают остановившиеся репликационные вилки в ходе S-фазы и могут использовать склонное к ошибкам негомологичное соединение концов (NHEJ) для репарации поврежденной ДНК. Полагают, что к клеточной смерти приводят как неспособность завершить S-фазу (вследствие остановившихся репликационных вилок), так и склонная к ошибкам репарация посредством NHEJ.

**[0084]** Без связи с теорией, полагают, что лечение ингибиторами PARP может селективно уничтожать подгруппу злокачественных клеток с дефицитом каскадов репарации ДНК (например, инактивация BRCA-1 и/или BRCA-2). Например, опухоль, возникающая у пациента с герминогенной мутацией BRCA, имеет дефект каскада репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации и все в большей степени зависит от BER, каскада, блокируемого ингибиторами PARP, для поддержания геномной целостности. Эта концепция индукции смерти с использованием ингибиторов PARP для блокирования одного каскада репарации ДНК в опухолях с предсуществующими дефицитами комплементарных каскадов репарации ДНК называют синтетической летальностью.

**[0085]** Терапевтический потенциал ингибиторов PARP далее возрос после наблюдения, что ингибиторы PARP не только обладают активностью в качестве монотерапии в опухолях с дефектом HR, но также являются эффективными в доклинических моделях в комбинации с другими средствами, такими как цисплатин, карбоплатин, алкилирующие и метилирующие агенты, лучевая терапия и ингибиторы топоизомеразы I. В противоположность аргументации, что монотерапия, в которой ингибирование PARP отдельно является достаточным для клеточной смерти в злокачественных опухолях с дефектом HR (вследствие эндогенного повреждения ДНК), PARP требуется для репарации повреждения ДНК, индуцируемого стандартной цитотоксической химиотерапией. В некоторых случаях конкретная роль PARP неизвестна,

однако известно, что PARP требуется для высвобождения уловленных комплексов топоизомеразы I/иринотекан из ДНК. Индуцируемое темозоломидом повреждение ДНК репарируется посредством каскада BER, который требует PARP для привлечения белков репарации. Комбинированные способы терапии, которые усиливают или действуют синергично с терапией злокачественной опухоли без значительного повышения токсичности, могут обеспечить значительную пользу для пациентов со злокачественной опухолью, включая пациентов с раком яичника.

### ***Ингибиторы PARP***

**[0086]** Без связи с теорией, лечение ингибиторами PARP (например, ингибиторами PARP-1/2) может селективно уничтожать подгруппу злокачественных типов клеток посредством использования их дефектов в репарации ДНК. Злокачественные опухоли человека демонстрируют геномную нестабильность и увеличенную частоту мутаций вследствие обуславливающих их дефектов в репарации ДНК. Эти дефекты делают злокачественные клетки более зависимыми от остальных каскадов репарации ДНК, и ожидается, что нацеливание на эти каскады имеет значительно более высокое влияние на выживаемость опухолевых клеток, чем на нормальные клетки.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой АВТ-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгат моноклональные антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариб (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариб (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариб (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симипариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (АВТ-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ол, включая любые их соли или производные. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой антительное средство. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой комбинацию средств. В некоторых определенных вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP можно получать в качестве фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области будет понятно, что такие солевые формы могут существовать в качестве сольватированных или гидратированных полиморфных форм.

**[0088]** Воздействие на мишень также было продемонстрировано путем измерения активности PARP в гомогенатах опухолей из исследований с ксенотрансплантатами опухолей. Было показано, что нирапариб индуцирует остановку клеточного цикла, в частности, остановку в фазе G2/M клеточного цикла. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу индукции остановки клеточного цикла опухолевой клетки, причем способ включает введение

нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу индукции остановки фазы G2/M клеточного цикла опухолевой клетки, причем способ включает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу индукции остановки в фазе G2/M клеточного цикла клеток с дефицитом BRCA-1 и/или BRCA-2, причем способ включает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0089]** При постановке диагноза рака яичника у большинство женщин имеется развернутое заболевание, что объясняет высокую смертность. Пациентки со стадией 2, 3 или 4 заболевания подвергаются хирургической операции по уменьшению объема опухоли, если заболевание потенциально является резектабельным, и могут подвергаться последующей химиотерапии в течение 4-8 курсов. Первоначальная химиотерапия может состоять либо из в/в химиотерапии, либо из комбинации в/в и внутривенной (в/б) химиотерапии. В/в химиотерапия обычно состоит из таксана (паклитаксел или доцетаксел) и платины (цисплатин или карбоплатин). Приблизительно 75% пациентов отвечают на терапию первой линии и считаются чувствительными к платине, что стандартным образом определяют как минимальная длительность 6 месяцев после лечения без рецидива или прогрессирования заболевания. Однако у вплоть до 70% пациентов в конечном итоге развивается рецидив в пределах 1-3 лет. Попытки улучшить стандартную химиотерапию из двух лекарственных средств на основе платины путем добавления третьего цитотоксического средства не обеспечили ни выживаемости без прогрессирования, ни общей выживаемости, и привели к увеличению токсических эффектов (du Bois et al, 2006 and Pfisterer, 2006 et al). Существует высокая неудовлетворенная потребность в лечении вследствие высокой частоты рецидива, даже после первоначально высокой частоты ответа.

### ***Нирапариб***

**[0090]** Нирапариб, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин, представляет собой перорально доступный мощный ингибитор поли(аденозиндифосфат [ADP]-рибоза)полимеразы (PARP)-1 и -2. См. WO 2008/084261 (опубликованную 17 июля 2008 года) и WO 2009/087381 (опубликованную 16 июля 2009 года), полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Нирапариб можно получать по схеме 1 WO 2008/084261. Как используют в рамках изобретения, термин "нирапариб" означает любое из соединения свободного основания ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина), солевой формы, включающей фармацевтически приемлемые соли, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина (например, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин тозилат), или его сольватированной или гидратированной формы (например, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина тозилата моногидрат). В некоторых вариантах осуществления такие формы могут быть индивидуально указаны как "свободное основание нирапариба", "тозилат нирапариба" и

"нирапариба тозилата моногидрат", соответственно. Если нет иных указаний, термин "нирапариб" включает все формы соединения (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления нирапариб можно получать в качестве фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области будет понятно, что такие солевые формы могут существовать в качестве сольватированных или гидратированных полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получают в форме гидрата.

**[0092]** В определенных вариантах осуществления нирапариб получают в форме тозилата. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получают в форме тозилата моногидрата.

**[0093]** Кристаллическая соль моногидрат тозилата нирапариба находится на стадии разработки в качестве средства монотерапии против опухолей с дефектами каскада репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) посредством гомологичной рекомбинации (HR) и в качестве сенсibiliзирующего средства в комбинации с цитотоксическими средствами и лучевой терапией.

**[0094]** Нирапариб является мощным и селективным ингибитором PARP-1 и PARP-2 с 50% ингибиторной концентрацией относительно контроля ( $IC_{50}$ ) = 3,8 и 2,1 нМ, соответственно, и является по меньшей мере в 100 раз более селективным, чем другие представители семейства PARP. Нирапариб ингибирует активность PARP, стимулированную в результате повреждения ДНК, вызванного добавлением пероксида водорода, в различных клеточных линиях с  $IC_{50}$  и 90% ингибиторной концентрацией ( $IC_{90}$ ) приблизительно 4 и 50 нМ, соответственно.

**[0095]** Нирапариб демонстрирует селективную антипролиферативную активность против злокачественных клеточных линий с сайленсингом BRCA-1 или BRCA-2 или мутациями BRCA-1 или BRCA-2 по сравнению с их аналогами дикого типа. Антипролиферативная активность нирапариба в отношении клеток с дефектом BRCA является следствием остановки клеточного цикла в G2/M после апоптоза. Нирапариб также является селективно цитотоксическим в отношении отдельных клеточных линий саркомы Юинга, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), а также в отношении опухолевых клеточных линий, имеющих гомозиготную инактивацию гена ATM. Нирапариб демонстрирует слабую активность в отношении нормальных клеток человека. Исследования *in vivo* продемонстрировали выраженную противоопухолевую активность в моделях с ксенотрансплантатами рака молочной железы с мутантным BRCA-1 (MDA-MB-436), рака поджелудочной железы с мутантным BRCA-2 (CAPAN-1), лимфомы из клеток мантийной зоны с мутантным ATM (GRANTA-519), серозного рака яичника (OVCAR3), рака ободочной и прямой кишки (HT29 и DLD-1), полученной от пациента с саркомой Юинга и TNBC.

***Белок запрограммированной смерти 1 (PD-1)***

**[0096]** Белок запрограммированной смерти 1 (PD-1) (также известный как белок запрограммированной клеточной смерти 1) (кодируемый геном *Pdcd1*) представляет собой трансмембранный белок типа I из 268 аминокислот, первоначально идентифицированный посредством субтрактивной гибридизации линии Т-клеток мыши, претерпевающей апоптоз (Ishida et al., *Embo J.*, 11: 3887-95 (1992)). Нормальная функция PD-1, экспрессируемого на клеточной поверхности активированных Т-клеток в здоровых условиях, состоит в подавлении нежелательных или чрезмерных иммунных ответов, включая аутоиммунные реакции.

**[0097]** PD-1 является представителем семейства CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток, и он экспрессируется на активированных Т-клетках, В-клетках и клетках миелоидного происхождения (Greenwald et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 23: 515-548 (2005); и Sharpe et al., *Nat. Immunol.*, 8: 239-245 (2007)). PD-1 является ингибиторным представителем семейства рецепторов CD28, которое также включает CD28, CTLA-4, ICOS и VTLA. PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata et al., выше; Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14:391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8).

**[0098]** Идентифицировано два лиганда PD-1, лиганд 1 PD (PD-L1) и лиганд 2 PD (PD-L2), оба из которых принадлежат суперсемейству белка B7 (Greenwald et al, выше). Было показано что PD-1 подавляет передачу сигнала рецептора антигенов при связывании его лигандов (PD-L1 и/или PD-L2).

**[0099]** PD-L1 экспрессируется в различных типах клеток, включая клетки легкого, сердца, тимуса, селезенки и почки (см., например, Freeman et al., *J. Exp. Med.*, 192(7): 1027-1034 (2000); и Yamazaki et al., *J. Immunol.*, 169(10): 5538-5545 (2002)). Экспрессия PD-L1 активируется на макрофагах и дендритных клетках (DC) в ответ на обработку липополисахаридом (LPS) и GM-CSF, и на Т-клетках и В-клетках при передаче сигнала через Т-клеточные и В-клеточные рецепторы. PD-L1 также экспрессируется в различных линиях опухолевых клеток мыши (см., например, Iwai et al., *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA*, 99(9): 12293-12297 (2002); и Blank et al., *Cancer Res.*, 64(3): 1140-1145 (2004)). Напротив, PD-L2 демонстрирует более ограниченный паттерн экспрессии и экспрессируется в основном антигенпредставляющими клетками (например, дендритные клетки и макрофаги), и в некоторых опухолевых клеточных линиях (см., например, Latchman et al., *Nat. Immunol.*, 2(3): 261-238 (2001)). Высокая экспрессия PD-L1 в опухолях, как в опухолевых клетках, так и в строме или других клетках микроокружения опухоли, коррелирует с плохими клиническим прогнозом, предположительно посредством ингибирования эффекторных Т-клеток и активации регуляторных Т-клеток (Treg) в опухоли.

**[00100]** PD-1 и представители семейства представляют собой трансмембранные гликопротеины типа I, содержащие домен Ig варибельного типа (V-типа), ответственный за связывание лиганда, и цитоплазматическую хвостовую часть, которая ответственна за связывание сигнальных молекул. Цитоплазматическая хвостовая часть PD-1 содержит 2

сигнальных мотива на основе тирозина, иммунорецепторный тирозин-связывающий ингибирующий мотив (ITIM) и иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). PD-1 подавляет активацию Т-клеток и эта ингибиторная функция связана с ITSM в цитоплазматическом домене (см., например, Greenwald et al., *выше*; и Parry et al., *Mol. Cell. Biol.*, 25: 9543-9553 (2005)). После стимуляции Т-клеток PD-1 привлекает тирозинфосфатазы SHP-1 и SHP-2 к мотиву ITSM в цитоплазматической хвостовой части, что приводит к дефосфорилированию эффекторных молекул, таких как CD3 $\zeta$ , PKC $\theta$  и ZAP70, которые вовлечены в каскад передачи сигнала CD3 Т-клеток. Механизм, посредством которого PD-1 подавляет Т-клеточные ответы, является сходным, но отличается от механизма CTLA-4. Было показано, что PD-1 экспрессируется на активированных лимфоцитах, включая периферические CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, В-клетки, Т-reg и натуральные киллеры. Экспрессия также была показана в ходе тимического развития на CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup> (двойные отрицательные) Т-клетки, а также на подгруппах макрофагов и дендритных клеток. Лиганды PD-1 (PD-L1 и PD-L2) конститутивно экспрессируются или могут индуцироваться в различных типах клеток. PD-L1 экспрессируется на низких уровнях на различных негематологических тканях, в частности, на сосудистой эндотелии, в то время как белок PD-L2 преимущественно экспрессируется на антигенпредставляющих клетках, встречающихся в лимфоидной ткани или хронической воспалительной среде. Оба лиганда представляют собой трансмембранные рецепторы типа I, содержащие как IgV-, так и IgC-подобные домены во внеклеточной области и короткие цитоплазматические области без известных сигнальных мотивов. Связывание любого лиганда PD-1 с PD-1 ингибирует активацию Т-клеток, запускаемую через Т-клеточный рецептор. Полагают, что PD-L2 контролирует активацию иммунных Т-клеток в лимфоидных органах, в то время как PD-L1 служит для ослабления нежелательной функции Т-клеток в периферических тканях. Хотя здоровые органы экспрессируют мало (или даже не экспрессируют) PD-L1, было продемонстрировано, что различные злокачественные опухоли экспрессируют высокие уровни этого ингибитора Т-клеток, который посредством его взаимодействия с рецептором PD-1 на опухолеспецифических Т-клетках играет ключевую роль в ускользании опухолей от иммунитета.

**[00101]** Дефицит PD-1 может приводить к аутоиммунитету. Например, было показано, что у мышей с нокаутом C57BL/6 PD-1 развивается волчаночноподобный синдром (см., например, Nishimura et al., *Immunity*, 11: 141-1151 (1999)). У человека, однонуклеотидный полиморфизм в гене PD-1 ассоциирован с более высокой встречаемостью системной красной волчанки, диабета 1 типа, ревматоидного артрита и прогрессирование рассеянного склероза (см., например, Nielsen et al., *Tissue Antigens*, 62(6): 492-497 (2003); Bertias et al., *Arthritis Rheum.*, 60(1): 207-218 (2009); Ni et al., *Hum. Genet.*, 121(2): 223-232 (2007); Tahoori et al., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(5): 763-767 (2011); и Kroner et al., *Ann. Neurol.*, 58(1): 50-57 (2005)). Аномальная экспрессия PD-1 также вовлечена в дисфункцию Т-клеток при нескольких патологиях, таких как ускользание

опухоли от иммунитета и хронические вирусные инфекции (см., например, Barber et al., Nature, 439: 682-687 (2006); и Sharpe et al., выше). PD-1 на аномальном уровне экспрессируется в различных злокачественных опухолях (см., например, Brown et al., J. Immunol., 170: 1257-1266 (2003); и Flies et. al, Yale Journal of Biology and Medicine, 84: 409-421 (2011)), и экспрессия PD-L1 у некоторых пациентов с почечноклеточным раком коррелирует с агрессивностью опухоли.

**[00102]** Последние исследования демонстрируют, что подавление Т-клеток, индуцируемое PD-1, также играет роль в подавлении противоопухолевого иммунитета. Например, PD-L1 экспрессируется на различных опухолях человека и мыши, и связывание PD-1 с PD-L1 на опухолях приводит к подавлению Т-клеток и ускользанию и защите опухоли от иммунитета (Dong et al., Nat. Med., 8: 793-800 (2002)). Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками прямо ассоциирована с их резистентностью к лизису противоопухолевыми Т-клетками *in vitro* (Dong et al., выше; и Blank et al., Cancer Res., 64: 1140-1145 (2004)). Мыши с нокаутом PD-1 являются резистентными к опухолевой нагрузке (Iwai et al., Int. Immunol., 17: 133-144 (2005)), и Т-клетки мышей с нокаутом PD-1 являются в высокой степени эффективными для отторжения опухоли при адоптивном переносе мышам, имеющим опухоли (Blank et al., выше). Блокирование ингибиторных сигналов PD-1 с использованием моноклонального антитела может усиливать противоопухолевый иммунитет хозяина у мышей (Iwai et al., выше; и Hirano et al., Cancer Res., 65: 1089-1096 (2005)), и высокие уровни экспрессии PD-L1 в опухолях ассоциированы с плохим прогнозом для многих типов злокачественных опухолей человека (Hamanishi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104: 3360-3365 (2007), Brown et al., J. Immunol., 170: 1257-1266 (2003); и Flies et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 84(4): 409-421 (2011)).

**[00103]** Ввиду вышеуказанного, были разработаны стратегии ингибирования активности PD-1 для лечения различных типов злокачественных опухолей и для иммунопотенцирования (например, для лечения инфекционных заболеваний) (см., например, Ascierto et al., Clin. Cancer Res., 19(5): 1009-1020 (2013)). В связи с этим были разработаны для лечения злокачественной опухоли, моноклональные антитела, нацеленные на PD-1, (см., например, Weber, Semin. Oncol., 37(5): 430-4309 (2010); и Tang et al., Current Oncology Reports, 15(2): 98-104 (2013)). Например, ниволумаб (также известный как BMS-936558) вызывал полный или частичный ответ при немелкоклеточном раке легкого, меланоме и почечно-клеточном раке в клиническом испытании фазы I (см., например, Topalian, New England J. Med., 366: 2443-2454 (2012)), и в настоящее время проходит клинические испытания фазы III. MK-3575 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное против PD-1, которое продемонстрировало признаки противоопухолевой активности в клинических испытаниях фазы I (см., например, Patnaik et al., 2012 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Abstract # 2512). Кроме того, недавние данные указывают на то, что способы терапии, которые нацелены на PD-1, могут усиливать иммунный ответ против

патогенов, таких как ВИЧ (см., например, Porichis et al., Curr. HIV/AIDS Rep., 9(1): 81-90 (2012)). Однако, несмотря на эти достижения, остается потребность в разработке эффективных способов терапии и режимов у человека.

***Средства, которые ингибируют передачу сигнала PD-1***

**[00104]** Средства, которые ингибируют передачу сигнала PD-1, для применения в комбинированных способах терапии по настоящему изобретению, включают средства, которые связывают и блокируют рецепторы PD-1 на Т-клетках без запуска передачи ингибиторного сигнала, средства, которые связываются с лигандами PD-1, препятствуя их связыванию с PD-1, средства, которые имеют оба этих действия, и средства, которые препятствуют экспрессии генов, которые кодируют либо PD-1, либо природные лиганды PD-1. Соединения, которые связываются с природными лигандами PD-1, включают сам PD-1, а также активные фрагменты PD-1, и в случае лиганда В7-Н1, белками и фрагментами В7.1. Такие антагонисты включают белки, антитела, бессмысловые молекулы и низкомолекулярные органические соединения.

**[00105]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, связывается с PD-1 человека. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, связывается с PD-L1 человека.

**[00106]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, для применения в комбинированных способах терапии по настоящему изобретению, представляет собой антительное средство. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 связывает эпитоп PD-1, блокируя связывание PD-1 с любым одним или несколькими из его предполагаемых лигандов. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 связывает эпитоп PD-1, блокируя связывание PD-1 с двумя или более его предполагаемыми лигандами. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 связывает эпитоп белка PD-1, который блокирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. Антительные средства против PD-1 по настоящему изобретению могут содержать константную область тяжелой цепи ( $F_c$ ) любого подходящего класса. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит константную область тяжелой цепи, которая основана на антителах IgG1, IgG2 или IgG4 дикого типа или их вариантах.

**[00107]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой моноклональное антитело, или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антительное средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антитело против PD-1 или его фрагмент. Моноклональные антитела, которые нацелены на PD-1, были протестированы в клинических испытаниях и/или получили разрешение для продажи в США. Примеры антительных средств, которые нацелены на передачу сигнала PD-1, включают, например, любое из антительных средств, приведенных в следующей **таблице 1**:

Таблица 1: Антительные средства, которые нацелены на PD-1.

Антительное средство Мишень (формат)	Разработчик
<b>Ниволумаб Opdivo</b> PD-1 (IgG4 человека)	Bristol-Myers Squibb ONO
<b>Пембролизумаб Keytruda</b> PD-1 (гуманизированный IgG4)	Merck
<b>Атезолизумаб Tecentriq</b> PD-L1 (IgG1 человека)	Roche
<b>Дурвалумаб Imfinzi</b> PD-L1 (IgG1 человека)	Astra Zeneca
<b>Авелумаб Bavencio</b> PD-L1 (IgG1 человека)	Merck KGaA/Pfizer
<b>PDR001</b> PD-1 (гуманизированный IgG4)	Novartis
<b>REGN2810 (SAR-439684)</b> PD-1 (полностью человеческий IgG4)	Sanofi, Regeneron
<b>BGB-A317</b> PD-1 (гуманизированный IgG4), сконструированный так, чтобы он не связывал FcγRI	BeiGene
<b>LY3300054</b> PD-L1	Eli Lilly
<b>BI 754091</b> (против PD-1)	Boehringer Ingelheim
<b>IBI308</b> (против PD-1)	Innovent Biologics (Eli Lilly)
<b>INCSHR-1210</b> (против PD-1)	Incyte
<b>JNJ-63723283</b> (против PD-1)	Janssen Research & Development, LLC
<b>JS-001</b> (против PD-1)	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.

<b>MEDI0680 (AMP-514)</b> Против PD-1 (гуманизированный IgG4)	MedImmune Inc
<b>MGA-012</b> (против PD-1)	MacroGenics
<b>PF-06801591</b> (против PD-1)	Pfizer
<b>REGN-2810</b> (против PD-1)	Regeneron
<b>TSR-042</b> Против PD-1 (гуманизированный IgG4)	TESARO
<b>CX-072</b> Против PD-L1	CytomX Therapeutics
<b>FAZ053</b> Против PD-L1	Novartis
Милламолекула PD-L1	Bristol-Myers Squibb

**[00108]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой атезолизумаб, авелумаб, BGB-A317, BI 754091, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаб, PDR001, пембролизумаб, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, или любое из антител, описанных в WO2014/179664. В некоторых вариантах осуществления антительное средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антитело против PD-1, выбранное из группы, состоящей из BGB-A317, BI 754091, CX-072, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, LY3300054, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, милламолекулы PD-L1, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810 и TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антительное средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антитело против PD-1, выбранное из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба и TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой TSR-042.

**[00109]** Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело против PD-1 ("mAb") (также известное как MK-3475, SCH 9000475, Keytruda). Пембролизумаб представляет собой гуманизированное mAb изотипа G4/каппа иммуноглобулина. Механизм пембролизумаба состоит в связывании mAb с рецептором PD-1 лимфоцитов для блокирования взаимодействия PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, продуцируемыми другими клетками в организме, включая опухолевые клетки определенных

злокачественных опухолей.

**[00110]** Аналогично пембролизумабу, ниволумаб (также известный как BMS-936558, Opdivo) был впервые одобрен FDA в 2014 году для лечения меланомы, которая не может быть хирургически удалена или метастазировала после лечения ипилимумабом и ингибитором BRAF, когда это целесообразно.

**[00111]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 является таким, как описано в публикации международной патентной заявки WO2014/179664, полное содержание которой включено в настоящее описание. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит переменный домен тяжелой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит переменный домен легкой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит переменный домен тяжелой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 1, и переменный домен легкой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 2.

SEQ ID NO: 1 - переменный домен тяжелой цепи антительного средства против PD-1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGG  
GSYTTYQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGT  
TVVSSA

SEQ ID NO: 2 - Переменный домен легкой цепи антительного средства против PD-1

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQKPGKAPKLLIYWASTL  
HTGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKR

**[00112]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR, как описано в публикации международной патентной заявки WO2014/179664, полное содержание которой включено в настоящее описание. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR, которые на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны следующим:

HC - CDR1	GFTFSSYDMS	SEQ ID NO: 3
HC - CDR2	TISGGGSYTY	SEQ ID NO: 4
HC - CDR3	PYYAMDY	SEQ ID NO: 5
LC - CDR1	KASQDVGTAVA	SEQ ID NO: 6
LC - CDR2	WASTLHT	SEQ ID NO: 7
LC - CDR3	QHYSSYPWT	SEQ ID NO: 8

**[00113]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит одну, две или три последовательности CDR тяжелой цепи, которые на 90%,

95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны последовательностям CDR, приведенным выше. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит одну, две или три последовательности CDR легкой цепи, которые на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны последовательностям CDR, приведенным выше.

**[00114]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит тяжелую цепь, которая на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична SEQ ID NO: 9, или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит тяжелую цепь, которая на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична SEQ ID NO: 10, или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит легкую цепь, которая на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична SEQ ID NO: 11, или ее фрагмент.

SEQ ID NO: 9 - тяжелая цепь

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVST  
ISGGGSYTTYQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY  
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP  
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCN  
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS  
RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF  
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 10 - Тяжелая цепь

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVST  
ISGGGSYTTYQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY  
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP  
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCN  
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS  
RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF  
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 11 - легкая цепь

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPKAPKLLIYW  
ASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQ  
GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV  
ДНKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC

**[00115]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 12, или его фрагмент. В некоторых вариантах

осуществления антительное средство против PD-1 содержит вариабельный домен легкой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 13, или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 12, и вариабельный домен легкой цепи, который на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичен SEQ ID NO: 13.

SEQ ID NO: 12 - вариабельный домен тяжелой цепи

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTIS  
GGGSYTTYQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAM  
DYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 13 - вариабельный домен легкой цепи

DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTAVAWYQKPGKAPKLLIYWA  
STLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK

**[00116]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR, которые на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны:

HC - CDR1	GFTFSSYD	SEQ ID NO: 14
HC - CDR2	ISGGGSYT	SEQ ID NO: 15
HC - CDR3	ASPYAMDY	SEQ ID NO: 16
LC - CDR1	QDVGTA	SEQ ID NO: 17
LC - CDR2	WAS	SEQ ID NO: 18
LC - CDR3	QHYSSYPWT	SEQ ID NO: 19

**[00117]** В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит одну, две или три последовательности CDR тяжелой цепи, которые на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны последовательностям CDR, приведенным выше. В некоторых вариантах осуществления антительное средство против PD-1 содержит одну, две или три последовательности CDR легкой цепи, которые на 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичны последовательностям CDR, приведенным выше.

#### ***Оценка терапевтического ответа***

**[00118]** Ответ опухоли можно количественно определять, например, использованием руководства RECIST v 1.1. Руководства предоставлены E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)," Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009), которая включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. RECIST можно использовать для оценки одного или нескольких из ответа опухоли на лечение, даты прогрессирования заболевания и в качестве основы для всех протоколов, касающихся заболевания. Руководства RECIST требуют, сначала, оценки общей опухолевой нагрузки на исходном уровне, которую используют в качестве величины для сравнения при последующих измерениях. В некоторых вариантах осуществления первоначальную визуализацию опухоли на стадии

скрининга пациента проводят в пределах 21 суток перед датой введения первой дозы исследуемого лечения. Опухоли можно подвергать количественному определению с использованием любой системы визуализации, известной в данной области, например, с использованием КТ-сканирования или рентгенографии. Можно использовать магнитно-резонансную томографию (MRI), например, когда КТ противопоказана или для визуализации головного мозга. В некоторых вариантах осуществления способом визуализации является КТ-визуализация. В некоторых вариантах осуществления один и тот же способ визуализации используют для пациента на протяжении всего исследования.

**[00119]** В некоторых вариантах осуществления поддающееся определению заболевание определяют по присутствию по меньшей мере одного поддающегося измерению очага. В некоторых вариантах осуществления, когда в исходный момент присутствует более одного поддающегося измерению очага, все очаги вплоть до максимум всего пяти очагов (и максимум двух очагов на орган), репрезентативных для всех вовлеченных органов, должны быть идентифицированы как целевые очаги и должны быть зарегистрированы и измерены в исходный момент времени (это означает в случаях, где пациенты имеют только одну или две областей в органах будет регистрироваться максимум два или четыре вовлеченных очага повреждения).

**[00120]** В некоторых вариантах осуществления целевые очаги выбирают, исходя из их размера (очаги повреждения с наибольшим диаметром), чтобы они были репрезентативными для всех вовлеченных органов, и/или для выбора очагов, которые могут быть использованы для воспроизводимых повторяющихся измерений.

**[00121]** Лимфатические узлы могут заслуживать особого упоминания, поскольку они представляют собой нормальные анатомические структуры, которые могут быть видны при визуализации, даже если они не вовлечены в опухоль. Патологические узлы, которые определяют как поддающиеся определению, могут быть идентифицированы в качестве целевых очагов, имеющих короткую ось  $>15$  мм согласно КТ-исследованию. В некоторых вариантах осуществления только короткая ось этих узлов вносит вклад в исходную сумму. Короткая ось узла представляет собой диаметр, обычно используемый радиологами, чтобы предположить, вовлечен ли узел в солидную опухоль. Размер узлов обычно описывают как два размера в плоскости, в которой получают изображение (для КТ-сканирования это практически всегда осевая плоскость; для МРТ плоскость получения данных может быть осевой, сагиттальной или фронтальной). Короткая ось соответствует наименьшему из этих размеров.

**[00122]** Например, абдоминальный узел, который, согласно сообщением, имеет размер  $20 \text{ мм} \times 30 \text{ мм}$ , имеет короткую ось  $20 \text{ мм}$  и квалифицируется как злокачественный поддающийся измерению узел. В этом примере размер узла должен быть зарегистрирован как  $20 \text{ мм}$ . Все другие патологические узлы (узлы с короткой осью  $>10 \text{ мм}$  но  $<15 \text{ мм}$ ) должны считаться нецелевыми очагами. Узлы, которые имеют короткую ось  $<10 \text{ мм}$ , считаются непатологическими и не должны регистрироваться и наблюдаться.

**[00123]** Сумма диаметров (наибольших для очагов повреждения не в узлах,

короткая ось для очагов повреждения в узлах) для всех целевых очагов повреждения может быть вычислена и сообщена в качестве исходного суммарного диаметра. Если в сумму включают лимфатические узлы, тогда, как отмечалось выше, к сумме добавляют только короткую ось. Исходные суммарные диаметры могут использоваться в качестве эталона для дальнейшей охарактеризации какой-либо объективной регрессии опухоли по поддающемуся измерению размеру при заболевании.

**[00124]** Все другие очаги повреждения (или области заболевания), включая патологические лимфатические узлы, должны быть идентифицированы как нецелевые очаги повреждения и также должны регистрироваться на исходном уровне. Измерение не требуется, и за этими очагами должно проводиться наблюдение как за "присутствующими", "отсутствующими" или в редких случаях "однозначно прогрессирующими". Кроме того, является возможной регистрация множества нецелевых очагов, вовлекающих один и тот же орган, в качестве единого объекта в индивидуальной регистрационной карте (например, "множество увеличенных тазовых лимфатических узлов" или "множество метастазов в печени").

**[00125]** В некоторых вариантах осуществления первая визуализирующая оценка в исследовании должна проводиться через 9 недель (63 суток  $\pm$  7 суток) от даты первой дозы исследуемого лечения. В некоторых вариантах осуществления в случае прогрессирующего заболевания (PD), потребуются подтверждающее изображение через 4 недели (91 суток  $\pm$  7 суток).

**[00126]** В некоторых вариантах осуществления последующая визуализация должна проводиться каждые 9 недель (63 суток  $\pm$  7 суток) или чаще, если есть клинические показания на момент предполагаемого прогрессирования заболевания.

**[00127]** В некоторых вариантах осуществления через 1 год после радиографической оценки пациентам должна проводиться визуализация каждые 12 недель (84 суток  $\pm$  7 суток).

**[00128]** В некоторых вариантах осуществления визуализация должна проводиться до тех пор, пока не произойдет одно из следующих: начало нового лечения злокачественной опухоли, отзыв пациентом согласия, смерть пациента или достижение конца исследования.

**[00129]** В некоторых вариантах осуществления пациентам, которые прекращают исследуемое лечение по причинам, отличным от PD, продолжают проводить визуализирующие исследования после лечения для наблюдения за заболеванием каждые 9 недель (63 суток  $\pm$  7 суток) в зависимости от длительности лечения в исследовании до: прогрессирования заболевания, начала пациентом новой терапии, не входящей в исследование, отзыва пациентом согласия, потери пациента для наблюдения, смерти пациента и достижения конца исследования.

**[00130]** В некоторых вариантах осуществления также могут включаться руководства irRECIST в случаях прогрессирования заболевания для учета уникальных характеристик опухоли, наблюдаемых в ходе лечения пембролизумаба, и для оценки

продолжения лечения у клинических стабильных пациентов до подтверждения прогрессирования. В некоторых вариантах осуществления RECIST v1.1 может быть адаптирован для включения этих конкретных руководств, поскольку использование RECIST v1.1 отдельно в испытаниях по иммунотерапии может привести к слишком раннему объявлению о прогрессировании заболевания (PD). Антительные средства, которые ингибируют передачу сигнала PD-1 (например, пембролизумаб), могут вызывать противоопухолевые эффекты путем усиления эндогенных специфических для злокачественной опухоли иммунных ответов. Паттерны ответа в случае этого типа подхода имеют тенденцию к продлению за пределы типичного времени ответа, наблюдаемого в случае цитотоксических средств, и могут проявлять клинический ответ после первоначального повышения опухолевой нагрузки или появления новых очагов повреждения.

**[00131]** Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, если повторяющаяся визуализация демонстрирует <20% увеличение опухолевой нагрузки по сравнению с (1) самым малым, стабильным или улучшенным ранее указанным новым очагом (если он идентифицирован в качестве причины первоначального PD), и (2) стабильным/улучшенным нецелевым заболеванием (если идентифицировано, что оно является причиной первоначального PD), лечение можно продолжать или возобновлять, и следующая визуализация должна проводиться в соответствии с описанным выше протоколом из 9 недель (63 суток  $\pm$  7 суток), или если после начала лечения прошел один год (первая проведенная радиографическая визуализация), 12 недель (84 суток  $\pm$  7 суток).

**[00132]** В некоторых вариантах осуществления, включающем оба руководства RECIST v1.1 плюс irRESIST v1.1, пациенты могут прекратить участие в испытании, если повторная визуализация подтверждает PD вследствие любого из следующих: опухолевая нагрузка остается  $\geq$ 20% и абсолютное увеличение размера опухоли по меньшей мере на 5 мм по сравнению с минимальным размером, ухудшение нецелевого заболевания, которое привело к первоначальному PD, ухудшение нового очага, приведшего к первоначальному PD, появление дополнительных новых очагов после последней оценки, выявление дополнительного нового нецелевого прогрессирования после последней оценки.

**[00133]** В некоторых вариантах осуществления, включающем оба руководства RECIST v1.1 плюс irRESIST v1.1, пациентам можно продолжать лечение пембролизумабом в ожидании подтверждения PD, если они клинически стабильны, что означает, что у пациентов отсутствуют признаки и симптомы, указывающие на клинически значимое прогрессирование заболевания, включая ухудшение лабораторных показателей, у пациента отсутствует снижение статуса ECOG (от 0=бессимптомный до 5=смерть), у пациента отсутствует быстрое прогрессирование заболевания и у пациента отсутствует прогрессирующая опухоль в ключевых анатомических областях. Пациенты, проходящие иммунотерапию, могут иметь транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли в первые несколько месяцев лечения, но с последующим ответом на заболевание. Таким образом, является лучшим продолжение лечения пациентов в

процессе ожидания подтверждения PD, если это возможно.

**[00134]** В некоторых вариантах осуществления первичным результатом эффективности для испытания является частота объективного ответа (ORR), определяемая как доля пациентов, достигших CR или PR, при оценке посредством RECIST v1.1. ORR согласно irRESIST также оценивается в качестве вторичного результата. Оценка опухоли после начала дальнейшей терапии, направленной против злокачественной опухоли, исключается для оценки наилучшего общего ответа.

**[00135]** В некоторых вариантах осуществления длительность ответа (DOR) должна оцениваться в качестве вторичного результата. В некоторых вариантах осуществления DOR определяют как время от документации CR или PR согласно руководствам RESIST v1.1 до (1) времени первой документации прогрессирования заболевания согласно RESIST v1.1, и (2) времени первой документации прогрессирования заболевания согласно irRESIST. В некоторых вариантах осуществления дата прогрессирования на основе RESIST v1.1 или irRESIST может быть перенесена у пациентов с ОС, если клинические критерии указывают на более раннее прогрессирование, по решению комитета по испытанию.

**[00136]** В некоторых вариантах осуществления частота контроля заболевания (DCR) оценивается в качестве вторичного конечного результата, и ее определяют как доля пациентов, достигших CR, PR или SD при оценке посредством RESIST v1.1 и irRESIST.

**[00137]** В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования (PFS) оценивается в качестве вторичного результата, и его определяют как время от включения до более ранней даты оценки прогрессирования или смерти от любой причины в случае отсутствия прогрессирования, исходя из (1) времени первой документации прогрессирования заболевания согласно RESIST v1.1 и (2) времени первой документации прогрессирования заболевания согласно irRESIST. В некоторых вариантах осуществления дата прогрессирования на основе RESIST v1.1 или irRESIST может быть перенесена у пациентов с ОС, если клинические критерии указывают на более раннее прогрессирование, по решению комитета по испытанию.

**[00138]** В некоторых вариантах осуществления общую выживаемость (OS) оценивают в качестве вторичного результата и определяют как время от даты введения первой дозы исследуемого лечения до даты смерти от любой причины. Также в качестве части этой оценки собирается новая информация о злокачественности.

**[00139]** В некоторых вариантах осуществления опухолевые маркеры (CA-125) не будут использоваться для определения объективного ответа или прогрессирования заболевания, но могут использоваться для клинического принятия решений.

**[00140]** В некоторых вариантах осуществления клинические критерии GCIG будут использоваться для контроля ОС пациентов с клиническими данными (например, обструкция кишечника при нирапаробе) без радиографических признаков прогрессирования заболевания.

**[00141]** В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает

сравнение результатов, достигнутых для двух или более средств, объектов, ситуаций, групп условий, популяций и т.д. Как будет понятно специалистам в данной области, такие средства, объекты, ситуации, группы условий, популяции и т.д. можно считать "сравнимыми" друг с другом, когда они не являются идентичными, но достаточно сходны, чтобы позволить сравнение между ними, так чтобы можно было сделать обоснованные заключения на основе наблюдаемых отличий или сходств. В некоторых вариантах осуществления сравнимые наборы условий, обстоятельств, индивидуумов или популяций характеризуются множеством по существу идентичных признаков или одного или небольшого количества варьирующих признаков. Специалистам в данной области будет понятно, с учетом контекста, какая степень идентичности требуется в каких-либо данных обстоятельствах для двух или более таких средств, объектов, ситуаций, групп условий, чтобы считать их сравнимыми. Например, специалистам в данной области будет понятно, что группы обстоятельств, индивидуумов или популяций являются сравнимыми, когда они характеризуются достаточным количеством и типом по существу идентичных признаков для того, чтобы сделать обоснованное заключение, что различия в полученных результатах или явлениях, наблюдаемых в или с отличающимися группами обстоятельств, индивидуумов или популяций, вызываются варьированием этих признаков, которые варьируются, или указывают на него.

**[00142]** Сравнения, как описано в настоящем описании, часто проводят с соответствующим "эталоном". Как используют в рамках изобретения, термин "эталон" относится к стандарту или контролю, относительно которого проводят сравнение. Например, в некоторых вариантах осуществления представляющее интерес средство, животное, индивидуум, популяцию, образец, последовательность или величину сравнивают с эталонным или контрольным средством, животным, индивидуумом, популяцией, образцом, последовательностью или величиной. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль тестируют и/или определяют по существу одновременно с представляющим интерес тестированием или определением. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль представляет собой исторический эталон или контроль, необязательно осуществленный в виде материального носителя. Как правило, как будет понятно специалистам в данной области, эталон или контроль определяют или охарактеризовывают в сравнимых условиях или обстоятельствах с оцениваемыми условиями или обстоятельствами. Специалистам в данной области будет понятно, когда присутствует достаточное сходство для оправдания доверия и/или сравнения с конкретным возможным эталоном или контролем.

### ***Фармакокинетика***

**[00143]** В некоторых вариантах осуществления можно проводить оценку пациентов для получения фармакокинетической информации. Фармакокинетические данные могут пролить свет на судьбу данного лекарственного средства (например, терапевтического средства) от введения до выведения из организма человека.

**[00144]** Фармакокинетические данные можно получать способами, известными в

данной области. Вследствие присущего варьирования фармакокинетических и фармакодинамических параметров метаболизма лекарственного средства у человека, соответствующие фармакокинетические и фармакодинамические компоненты профиля, описывающие конкретную композицию, могут варьироваться. Как правило, фармакокинетические и фармакодинамические профили основаны на определении средних параметров для группы индивидуумов. Группа индивидуумов включает любое целесообразное количество индивидуумов, пригодное для определения репрезентативного среднего значения, например, 5 индивидуумов, 10 индивидуумов, 16 индивидуумов, 20 индивидуумов, 25 индивидуумов, 30 индивидуумов, 35 индивидуумов или более. Среднее значение определяют путем вычисления среднего значения для измерений каждого измеренного параметра для всех индивидуумов.

**[00145]** В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или нескольких индивидуумов ("популяция индивидуумов"), страдающих от метастазирующего заболевания.

**[00146]** В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или нескольких индивидуумов, которые страдают от или предрасположены к злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или нескольких индивидуумов (например, содержит или состоит из индивидуумов), страдающих от злокачественной опухоли. Например, в некоторых вариантах осуществления популяция пациентов, страдающих от злокачественной опухоли, может ранее подвергаться лечению предшествующим способом терапии, например, лучевой терапией и/или химиотерапией.

**[00147]** В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический параметр(ы) может представлять собой любые параметры, пригодные для описания настоящей композиции.

#### ***Основной протокол дозирования***

**[00148]** Как описано в настоящем описании предусматриваемые способы включают проведение терапии, которая ингибирует PARP, и терапии, которая ингибирует передачу сигнала PD-1, в комбинации пациенту, индивидууму или популяции индивидуумов в соответствии с режимом, который достигает любого одного или комбинации из следующих: длительная выживаемость без прогрессирования; сниженное отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти; и/или пролонгированная общая выживаемость или положительная частота общего ответа.

**[00149]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) вводят в комбинации (например, одновременно или последовательно) со средством, которое ингибирует передачу сигнала PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой белок, антитело, антисмысловую молекулу или низкомолекулярный органический ингибитор передачи сигнала PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, связывается с PD-1. В некоторых

вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-1 или против PD-L1.

**[00150]** В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), вводят в комбинации (например, одновременно или последовательно) с иммунотерапией (например, антителное средство против PD-1). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия представляет собой или включает введение средства, которое нацелено на специфический антиген (например, PD-1); в некоторых вариантах осуществления иммунотерапия представляет собой или включает введение антителного средства, которое нацелено на PD-1 или PD-L1 (например, антителное средство против PD-1 или против PD-L1).

**[00151]** В некоторых вариантах осуществления одну или несколько доз средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), вводят до, в ходе или после введения одной или нескольких доз средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антителное средство против PD-1 или против PD-L1). В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), и средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антителное средство против PD-1 или против PD-L1) вводят посредством перекрывающихся режимов. В некоторых вариантах осуществления проводят по меньшей мере один курс введения средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), перед началом терапии средством, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антителное средство против PD-1 или против PD-L1). В некоторых вариантах осуществления введение "в комбинации" включает введение средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба) и одновременно или последовательно введение средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антителное средство против PD-1 или против PD-L1).

**[00152]** В некоторых вариантах осуществления введение конкретной дозы или проведение конкретного курса введения средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) отделено по времени от конкретной дозы или курса введения средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антителное средство против PD-1 или против PD-L1) на период времени, имеющий длительность, которая может составлять, например, 1 минуту, 5 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 5 часов, 10 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели или более. В некоторых вариантах осуществления диапазон может быть ограничен нижним пределом и верхним пределом, который превышает нижний предел. В некоторых вариантах осуществления более низкий предел может составлять приблизительно 1 минуту, приблизительно 5 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов или приблизительно 1 неделю. В некоторых вариантах осуществления верхний предел может составлять приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель,

приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления введение конкретной дозы средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), отделено по времени от конкретной дозы средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1) на период времени в диапазоне от приблизительно 1 минуты до приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 6 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 4 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 2 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 1 недели. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 96 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 72 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 48 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 12 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 8 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 4 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 2 часов. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 1 часа. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 минуты до приблизительно 11 минут.

**[00153]** В некоторых вариантах осуществления комбинированную терапию средством, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), и средством, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1), проводят у пациента или в популяции пациентов, которые демонстрируют ответ на предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция индивидуумов демонстрируют ответ на предшествующую терапию химиотерапевтическим средством. В некоторых таких вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство на основе платины. В некоторых вариантах осуществления средство на основе платины выбрано из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

**[00154]** В некоторых вариантах осуществления режим включает по меньшей мере

одну пероральную дозу средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариб). В некоторых вариантах осуществления режим включает множество пероральных доз. В некоторых вариантах осуществления режим включает дозирование один раз в сутки (QD). В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) вводят на первые сутки курса из 21 суток после завершения инфузии средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1). В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), вводят на протяжении курса в одно и то же время каждые сутки. В некоторых вариантах осуществления одно и то же время каждый день представляет собой утро.

**[00155]** В некоторых вариантах осуществления режим включает одну инфузию средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1), на курс режима. В некоторых вариантах осуществления режим включает одну 30-минутную инфузию средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1), на курс режима. В некоторых вариантах осуществления режим включает одну 30-минутную инфузию средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1), на первые сутки каждого курса режима.

**[00156]** В некоторых вариантах осуществления режим включает по меньшей мере один курс из 2 недель-8 недель. В некоторых вариантах осуществления режим включает несколько курсов из 2 недель-8 недель. В некоторых вариантах осуществления режим включает один курс из 2 недель-8 недель. В некоторых вариантах осуществления режим включает два курса из 2 недель-8 недель. В некоторых вариантах осуществления режим включает три или более курсов из 2 недель-8 недель. В некоторых вариантах осуществления режим включает непрерывные курсы из 2 недель-8 недель.

**[00157]** В некоторых вариантах осуществления режим включает по меньшей мере один курс из 28 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает несколько курсов из 28 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает один курс из 28 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает два курса из 28 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает три или более курсов из 28 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает непрерывные курсы из 28 суток.

**[00158]** В некоторых вариантах осуществления режим включает по меньшей мере один курс из 21 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает несколько курсов из 21 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает один курс из 21 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает два курса из 21 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает три или более курсов из 21 суток. В некоторых вариантах осуществления режим включает непрерывные курсы из 21 суток.

**[00159]** В некоторых вариантах осуществления режим включает введение эффективной дозы средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В некоторых вариантах

осуществления режим включает ежедневную дозу 100 мг, 200 мг, 300 мг или более ингибитора PARP (например, нирапариба) в сутки, дозируемую до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В некоторых вариантах осуществления диапазон ограничен нижним пределом и верхним пределом, причем верхний предел превышает нижний предел. В некоторых вариантах осуществления нижний предел может составлять приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления верхний предел может составлять приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг или приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления пероральная доза представляет собой количество ингибитора PARP (например, нирапариба) в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 25 мг до приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 150 мг до приблизительно 350 мг. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 250 мг. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг.

**[00160]** В некоторых вариантах осуществления пероральную дозу нирапариба вводят в одной или нескольких единичных дозированных формах. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько единичных дозированных формы представляют собой капсулы. В некоторых вариантах осуществления каждая единичная дозированная форма содержит приблизительно 100 мг ингибитора PARP (например, нирапариб). Понятно, что любую комбинацию единичных дозированных форм можно осуществлять для получения дозы для введения один раз в сутки (QD). Например, три единичных дозированных формы по 100 мг можно принимать один раз в сутки для введения 300 мг ингибитора PARP (например, нирапариба) один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления две единичных дозированных формы 100 мг можно принимать один раз в сутки для введения 200 мг ингибитора PARP (например, нирапариба) один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления одну единичную дозированную форму 100 мг можно принимать один раз в сутки для введения 100 мг ингибитора PARP (например, нирапариб) один раз в сутки.

**[00161]** В некоторых вариантах осуществления режим включает однократную инфузию по меньшей мере 200 мг средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1). В некоторых вариантах осуществления режим включает однократную инфузию средства, которое ингибирует

передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1), в течение по меньшей мере 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут или более. В некоторых вариантах осуществления диапазон может быть ограничен нижним пределом и верхним пределом, причем верхний предел превышает нижний предел. В некоторых вариантах осуществления нижний предел может составлять приблизительно 25 минут или приблизительно 30 минут. В некоторых вариантах осуществления верхний предел может составлять приблизительно 35 минут или приблизительно 40 минут. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 25 минут до приблизительно 40 минут. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 25 минут до приблизительно 35 минут. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 25 минут до приблизительно 30 минут. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1), вводят посредством внутривенной (в/в) инфузии. В некоторых вариантах осуществления внутривенную дозу средства, которое ингибирует передачу сигнала PD-1 (например, антительное средство против PD-1 или против PD-L1), вводят в одной или нескольких единичных дозированных формах.

### **ПРИМЕРЫ**

[00162] Следующие примеры приведены для иллюстрации, но не для ограничения заявленного изобретения.

**Пример 1 - Доклиническая оценка ингибитора PARP в комбинации со средством против PD-1 или против PD-L1 в моделях на мышах с сингенными трансплантатами**

[00163] В этом примере описано применение моделей сингенных трансплантатов на мышах (MDST) для различных типов злокачественных опухолей с целью оценки эффективности комбинированного лечения с ингибитором PARP (нирапариб) в комбинации с антителом против PD-1 или антителом против PD-L1.

#### *Способы*

##### *Эксперименты in vitro*

[00164] Клетки MDA-MB-436 культивировали *in vitro* и обрабатывали 1 мкМ нирапарибом в течение 48 часов. Затем клетки анализировали в отношении экспрессии белков каскада генов стимуляторов интерферона (STING) посредством весетрн-блоттинга. В отдельном эксперименте клетки MDA-MB-436 или клетки DLD1 BRCA2-/- обрабатывали 300 нМ нирапарибом в течение 24 или 48 часов; затем клетки анализировали в отношении экспрессии генов интерферонов типа I (IFNB1 или IFNA1).

##### *Модели на животных*

[00165] Получали панель из 14 сингенных или гуманизированных моделей с ксенотрансплантатом, отражающих злокачественные опухоли с нормальным BRCA (дикий тип) и с дефицитом BRCA (мутантный), происходящие из опухолей молочной железы, легкого, яичника, кожи, саркомы, мочевого пузыря и толстого кишечника. Панель

включала следующие сконструированные способами генной инженерии модели опухолей: 1) мочевого пузыря KrasG12D и PTEN-нуль (BL6078), 2) саркомы TP53-нуль (SA9003), 3) молочной железы MMTV-LPA1 (LPA-T22), 4) молочной железы с мутантным BRCA1 (MDA-MB-436; также обозначаемая как MM-436), 5) кожи с гетерозиготным мутантом APC<sup>Min</sup> (SK6005), и 6) яичника BRCA1-/-, TP53 -/-, KrasG12D (BRKras). В то время как сингенная модель для мочевого пузыря имела BRCA1 дикого типа, модель саркомы содержала гетерозиготные мутации BRCA1 A122E и S123X. В частности, мышам проводили лечение после достижения опухолями 50-150 мм<sup>3</sup>. Нирапариб вводили в полной дозе 50 мг/кг или в субоптимальной дозе (25-35 мг/кг) перорально один раз в сутки. Субоптимальная доза, вводимая для конкретных моделей опухолей, была следующей: 35 мг/кг каждые сутки на протяжении 5 последовательных суток в неделю (QD × 5/неделя) для модели опухоли BR1126, 35 мг/кг (QD × 5/неделя) для модели опухоли MDA-MB-436, 30 мг/кг для модели опухоли BRKras, и 25 мг/кг каждые сутки для модели опухоли SK6005. Антитело против PD-1 (RMP1-14/2C4) или антитело против PD-L1 (10F.9G2) вводили два раза в неделю внутривнутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг, если нет иных указаний. Для модели MDA-MB-436 антитело против PD-1 (пембролизумаб) вводили внутривнутрибрюшинно в дозе 200 мг на 0, 4, 9, 13, 19, 22 и 28 сутки. Для модели SK6005 антитело против PD-1 (RMP1-14) вводили два раза в неделю внутривнутрибрюшинно в дозе 5 мг/кг. Мониторинг роста опухоли проводили два раза в неделю.

#### *Конечный результат исследования*

**[00166]** Основные конечные результаты испытания включали анализ ингибирования роста опухоли (TGI), который указывает на противоопухолевую активность, и оно выражается как:

$$TGI (\%) = 100 \times (1 - \Delta T / \Delta C), \text{ где:}$$

$\Delta T$  = средний объем опухоли в группе, в которой вводили лекарственное средство, в данный день исследования - средний объем опухоли в группе, в которой вводили лекарственное средство, в первый день дозирования

$\Delta C$  = средний объем опухоли в контрольной группе в данный день исследования - средний объем опухоли в контрольной группе в первый день дозирования.

Кроме того, величина  $\Delta T / \Delta C$  (%) была показателем ответа опухоли на лечение, и ее использовали в качестве конечного результата противоопухолевой активности.

**[00167]** Другие критерии конечных результатов для экспериментального анализа включали одно или несколько из следующих: тяжелая дегидратация; нарушение подвижности (неспособность есть или пить); ананастазия, постоянное наклонное или боковое положение; гипоактивность, признаки мышечной атрофии; затрудненное дыхание; прогрессирующая гипотермия; паралитическая походка, клоническая судорога, тоническая судорога; длительное кровотечение из физиологических отверстий; неспособность нормально передвигаться вследствие увеличенной опухолевой массы; неспособность нормально передвигаться вследствие значительного асцита и увеличенного живота; объем опухоли, превышающий 3000 мм<sup>3</sup> или средний объем опухоли в группе

свыше 2000 мм<sup>3</sup>; и открытые опухолевые изъязвления, составляющие приблизительно 25% или более поверхности опухоли.

**[00168]** В конце исследования опухоли извлекали и нарезали на фрагменты, где некоторые фрагменты сохраняли быстрым замораживанием, а другие фрагменты подвергали фиксации в формалине и заливке парафином (FFPE).

### *Результаты*

**[00169]** Анализ *in vitro* клеток MDA-MB-436 показал экспрессию белков каскада STING, таких как p-STING (Ser366), STING, p-TBK1 (Ser172), TBK1, p-NF- $\kappa$ B p65 и NF- $\kappa$ B p65 при обработке нирапарибом (**фиг.1А**). Кроме того, экспрессия мРНК интерферона типа I (IFNB1) была обнаружена в клетках MDA-MB-436 после обработки нирапарибом (**фиг.1В**). Экспрессия мРНК интерферона типа I (IFNB1 или IFNA1) также обнаруживалась в клетках DLD1 BRCA2-/- после обработки нирапарибом (**фиг.1С** и **фиг.1D**). Эти данные указывают на то, что нирапариб может активировать каскад cGAS/STING посредством стимула повреждения ДНК, индуцируя экспрессию интерферона типа I, как показано на **фиг.1Е**.

**[00170]** Затем панель из 14 сингенных или гуманизированных моделей с ксенотрансплантатами подвергали скринингу в отношении эффективности лечения нирапарибом отдельно, лечения антителом против PD-1 или антителом против PD-L1 отдельно, и комбинированного лечения нирапарибом и антителом против PD-1 или антителом против PD-L1 (**фиг.2**). Синергические противоопухолевые ответы после комбинированного лечения нирапарибом и антителом против PD-1 или антителом против PD-L1 наблюдали в 5/11 моделей с нормальным BRCA. В целом, увеличенная противоопухолевая активность после комбинированного лечения присутствовала в 8/14 моделей, включая модели как с нормальным BRCA, так и с дефектом BRCA. Синергическое ингибирование роста опухоли наблюдали в сингенных моделях с нормальным BRCA (1) MMTV-LPA1 молочной железы (LPA-T22); (2) Kras G12D и PTEN-нуль мочевого пузыря (BL6078); и (3) TP53-нуль саркомы (SA9003) (**фиг.3А-фиг.3С**). Синергическое ингибирование роста опухоли также наблюдали в моделях для молочной железы с мутантным BRCA1 (MDA-MB-436) (**фиг.3D**), и для кожи с нормальным BRCA и гетерозиготным мутантным APC<sup>Min</sup> (SK6005) (**фиг.3Е**).

**[00171]** Эти сингенные модули с нормальным BRCA были либо частично чувствительными, либо рефрактерными к способам монотерапии антителом против PD-1 или антителом против PD-L1, что привело не более чем к 30% среднему ингибированию роста опухоли (TGI). Однако синергичную противоопухолевую активность наблюдали во всех трех моделях при комбинировании нирапариба с антителами против PD-1 или против PD-L1. В модели MMTV-LPA1 T22 нирапариб в качестве единственного средства и антитело против PD-1 приводили к 45% и 30% TGI, соответственно, в то время как их комбинация была синергически эффективной, что приводило к среднему TGI 91%. В модели саркомы TP53-нуль, которая рефрактерна к нирапарибу в качестве единственного средства (TGI=1%) и антителу против PD-1 (TGI=17%), также наблюдалась

комбинационная синергия (TGI= 51%). Модель для мочевого пузыря Kras G12D и PTEN-нуль не была ни отвечающий на монотерапию нирапарибом, ни чувствительной к антителу против PD-1 (TGI=10%), в то время как их комбинация привела к среднему TGI 66%. В целом, наблюдалось синергичное ингибирование роста опухоли в результате комбинированной обработки нирапарибом и антителом против PD-1 или антителом против PD-L1 в каждой из сингенных моделей опухолей с нормальным BRCA.

[00172] Далее в сингенной модели рака яичника BRCA-/-, TP53 -/-, KrasG12D (BRKras) проводили введение нирапариба, антитела против PD1, или комбинации нирапариба и антитела против PD-1 в течение 21 суток (с 9 суток по 29 сутки). Мониторинг повторного роста опухоли проводили после обработки (с 29 суток по 64 сутки), как показано на **фиг.4А - фиг.4D**. Нирапариб вводили в дозе 30 мг/кг (**фиг. 4А**) или 50 мг/кг (**фиг. 4В**) и индивидуальные объемы опухолей на 22 сутки и 29 сутки представлены на **фиг.4С** и **фиг.4D**, соответственно. Статистическую значимость определяли с использованием значения  $p < 0,05$  в соответствии с t-критерием Стьюдента. В **таблице 2** обобщенно представлена доля мышей с пальпируемой опухолью на 29 сутки (последний день введения) и доля мышей с опухолью, наблюдаемой с 30 сутки по 64 сутки. Ни одна из свободных от опухоли мышей не продемонстрировала повторный рост опухоли после 29 суток. Наконец, рост опухоли определяли у свободных от опухоли мышей после повторной нагрузки опухолевыми клетками BRKras на 65 сутки (**фиг.4Е**). За исключением совпадающей по возрасту контрольной группы, ни в одной из групп лечения не выявлялась пальпируемая опухоль при повторной нагрузке с 65 суток по 118 сутки. Наконец, как показано на **фиг.4F**, комбинация 50 мг/кг нирапариба и антитела против PD-1 приводила к меньшему проценту (в среднем) моноцитарных супрессорных клеток миелоидного происхождения (M-MDSC) в популяции опухолевых CD11b+ клеток после лечения в течение 7 суток по сравнению с любой другой группой.

**Таблица 2:** Доля мышей с пальпируемой опухолью или ростом опухоли.

Группа	Доля мышей с пальпируемой опухолью в последний день введения (29 сутки)	Доля мышей с ростом опухоли в ходе наблюдения (30 сутки - 64 сутки)
Носитель	8/8	6/8
Антитело против PD-1	6/8	3/8
Нирапариб (50 мг/кг)	2/6	1/6
Нирапариб (30 мг/кг)	6/7	6/7
Нирапариб (50 мг/кг) + антитело против mPD-1	0/7	0/7
Нирапариб (30 мг/кг) + антитело против mPD-1	0/7	0/7

### ***Заключение***

**[00173]** Введение нирапариба отдельно активирует каскад cGAS/STING и индуцирует экспрессию интерферона типа I. Кроме того, комбинированное введение нирапариба и антитела против PD-1/антитела против PD-L1 хорошо переносилось в моделях с ксенотрансплантатами опухолей. Примечательно, что комбинация нирапариба и антитела против PD-1 повышала противоопухолевую активность и увеличивала длительность ответов в сингенной модели рака яичника BRCA1-нуль.

**[00174]** В целом, комбинация нирапариба и антитела против PD-1/антитела против PD-L1 продемонстрировала терапевтическую противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией нирапарибом или антителом против PD-1/антителом против PD-L1 в моделях опухолей как с нормальным BRCA, так и с дефектным BRCA. Важно, что синергичное ингибирование роста опухоли наблюдалось в нескольких моделях опухолей с нормальным BRCA. Эти данные указывают на то, что комбинация нирапариба и антитела против PD-1 или комбинация нирапариба и антитела против PD-L1 может быть полезной для популяций пациентов как с дефицитом BRCA, так и с нормальным BRCA.

### **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

**[00175]** Подразумевается, что форма единственного числа, как используют в рамках изобретения в описании и в формуле изобретения, если не указано обратное, включает множественное число упоминаемых объектов. Пункты формулы изобретения или фрагменты описания, которые включают "или" между одним или несколькими членами группы, считаются выполнимыми, если один, более одного или вся группа членов присутствует, используется или имеет иное отношение к данному продукту или процессу, если не указано иное или если иное не очевидно из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых строго один член группы присутствует, используется или имеет иное отношение к данному продукту или процессу. Также изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или имеют иное отношение к данному продукту или процессу. Более того, следует понимать, что изобретение охватывает все отклонения, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, условий, описательных терминов и т.д. из одного или нескольких из приведенных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения, зависимый от указанного основного пункта формулы изобретения (или, соответственно, любого другого пункта формулы изобретения), если нет иных указаний или если специалисту в данной области не будет очевидно, что возникнет противоречие или непоследовательность. Когда элементы присутствуют в качестве перечней (например, в группе Маркуша или сходном формате), следует понимать, что также раскрыта каждая подгруппа элементов и что любой элемент(ы) может быть удален из группы. Следует понимать, что, как правило, когда изобретение или аспекты изобретения упоминается/упоминаются как включающие конкретные элементы, признаки и т.д., определенные варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или по существу состоят из таких

элементов, признаков и т.д. Для простоты эти варианты осуществления не указаны конкретно в каждом случае в виде такого большого количества слов. Следует понимать, что любой вариант осуществления или аспект изобретения может быть прямо исключен из формулы изобретения, независимо от того, описано ли это конкретное исключение в описании. Публикации, web-сайты и другие ссылочные материалы, упоминаемые в настоящем описании для описания уровня техники, к которому относится изобретение, и для предоставления дополнительных деталей, касающихся его применения на практике, включены в настоящее описание в качестве ссылок.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественной опухоли у индивидуума, причем способ включает:

введение терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует поли [ADP-рибоза] полимеразу (PARP), и средства, которое ингибирует передачу сигнала белком запрограммированной смерти 1 (PD-1), индивидууму,

где злокачественная опухоль ассоциирована с одной или несколькими мутациями в одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или ассоциирована с экспрессией LPA1.

2. Способ лечения злокачественной опухоли у индивидуума, причем способ включает:

(a) определение того, имеет ли злокачественная клетка в образце от индивидуума одну или несколько мутаций в одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или определение того, экспрессирует ли злокачественная клетка в образце от индивидуума LPA1 на уровне, превышающем уровень в эталонном образце; и

(b) введение терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует поли [ADP-рибоза] полимеразу (PARP), и средства, которое ингибирует передачу сигнала белком запрограммированной смерти 1 (PD-1), индивидууму, если злокачественная клетка в образце от индивидуума имеет одну или несколько мутаций в одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или экспрессирует LPA1 на уровне, превышающем уровень в эталонном образце.

3. Способ индукции или усиления иммунного ответа у индивидуума, включающий: введение терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует поли [ADP-рибоза] полимеразу (PARP), и средства, которое ингибирует передачу сигнала белком запрограммированной смерти 1 (PD-1), индивидууму,

где индивидуум имеет злокачественную опухоль, которая ассоциирована с одной или несколькими мутациями в одном или нескольких из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или ассоциирована с экспрессией LPA1.

4. Способ по любому из предшествующих пп., где индивидуумом является человек.

5. Способ по любому из предшествующих пп., где индивидуум является положительным по BRCA.

6. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум является отрицательным по BRCA.

7. Способ по п.6, где индивидуум является отрицательным по gBRCA, отрицательным по tBRCA или отрицательным по sBRCA.

8. Способ по п.6 или 7, где индивидуум является отрицательным по tBRCA.

9. Способ по любому из предшествующих пп., где злокачественная опухоль ассоциирована с одной или несколькими мутациями по меньшей мере в двух из следующих генов: Kras, PTEN, TP53, Apc, BRCA1 или BRCA2, и/или ассоциирована с экспрессией LPA1.

10. Способ по любому из предшествующих пп., где злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией в Kras.

11. Способ по п.10, где злокачественная опухоль ассоциирована по меньшей мере с одной дополнительной мутацией, выбранной из мутации в PTEN или в TP53.

12. Способ по п.9, где злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией в Kras и мутацией в PTEN.

13. Способ по п.9, где злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией в Kras и мутацией в TP53.

14. Способ по любому из предшествующих пп., где злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией Kras G12D.

15. Способ по любому из пп.1-12 или 14, где злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией PTEN -/-.

16. Способ по любому из пп.1-11 или 13-14, где злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией TP53 -/-.

17. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией Kras G12D и мутацией PTEN -/-.

18. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией TP53 -/-.

19. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с экспрессией LPA1.

20. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум является положительным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией Kras G12D и мутацией TP53 -/-.

21. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум является положительным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией BRCA1.

22. Способ по любому из пп.1-4, где индивидуум является отрицательным по BRCA и злокачественная опухоль ассоциирована с мутацией  $Apc^{\text{min/+}}$ .

23. Способ по любому из предшествующих пп., где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака эндометрия, рака молочной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака фаллопиевых труб, рака яичка, первичного рака брюшины, рака толстого кишечника, рака ободочной и прямой кишки, рака тонкого кишечника, плоскоклеточной карциномы аногенитальной области, меланомы, почечноклеточного рака, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака желчного пузыря, рака печени, рака щитовидной железы, рака гортани, рака слюнных желез, рака пищевода, рака головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, карциномы из клеток Меркеля, саркомы, глиобластомы и гематологической злокачественной опухоли, такой как множественная миелома, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина/первичная

средостенная В-клеточная лимфома и хронический миелогенный лейкоз.

24. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует PARP, вводят в сниженной дозе.

25. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует PARP, вводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг нирапариба, пациенту-человеку каждые сутки.

26. Способ по любому из предшествующих пп., где дозу средства, которое ингибирует PARP, вводят перорально.

27. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует PARP, представляет собой низкомолекулярное средство, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин.

28. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует PARP, выбрано из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональные антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных.

29. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует PARP, представляет собой низкомолекулярное соединение.

30. Способ по п.29, где средство, которое ингибирует PARP, выбрано из группы, состоящей из: нирапариба, олапариба, рукапариба, талазопариба и велипариба, или их солей или производных.

31. Способ по п.30, где средство, которое ингибирует PARP, представляет собой нирапариб или его соль или производное.

32. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин.

33. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антительное средство против PD-1.

34. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антительное средство против PD-1, выбранное из группы, состоящей из: BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 и их производных.

35. Способ по п.33 или 34, где антительное средство против PD-1 представляет собой пембролизумаб или его производное.

36. Способ по п.33 или 34, где антительное средство против PD-1 представляет

собой ниволумаб или его производное.

37. Способ по п.33 или 34, где антителное средство против PD-1 представляет собой TSR-042 или его производное.

38. Способ по п.33, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-1, содержащее последовательность CDR-H1 GFTFSSYD (SEQ ID NO: 14), последовательность CDR-H2 ISGGGSYT (SEQ ID NO: 15), последовательность CDR-H3 ASPYYAMDY (SEQ ID NO: 16), последовательность CDR-L1 QDVGTA (SEQ ID NO: 17), последовательность CDR-L2 WAS (SEQ ID NO: 18), и последовательность CDR-L3 QHYSSYPWT (SEQ ID NO: 19).

39. Способ по п.33, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-1, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

40. Способ по п. 33, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-1, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

41. Способ по любому из пп.1-32, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой средство против PD-L1/L2.

42. Способ по п.41, где средство против PD-L1/L2 представляет собой антителное средство против PD-L1.

43. Способ по п.41 или 42, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, представляет собой антителное средство против PD-L1, выбранное из группы, состоящей из: атезолизумаба, авелумаба, CX-072, дурвалумаба, FAZ053, LY3300054, милламолекулы PD-L1, и их производных.

44. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, и средство, которое ингибирует PARP, вводят в соответствии с режимом, который включает по меньшей мере один курс лечения по меньшей мере из 2-12 недель.

45. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, и средство, которое ингибирует PARP, вводят повторяющимися курсами из 21 суток.

46. Способ по п.44 или 45, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят на первые сутки первого курса.

47. Способ по п.46, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят на первые сутки последующего курса.

48. Способ по п.46, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят от одних до трех суток до или после первых суток последующего курса.

49. Способ по любому из предшествующих пп., где средство, которое ингибирует

передачу сигнала PD-1, вводят внутривенно.

50. Способ по любому из пп.1-48, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг пембролизумаба у человека или 2 мг/кг пембролизумаба.

51. Способ по п.50, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят внутривенно в течение приблизительно 30 минут.

52. Способ по любому из пп.1-48, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят в дозе, которая эквивалентна 240 мг ниволумаба у человека или 3 мг/кг.

53. Способ по п.51, где средство, которое ингибирует передачу сигнала PD-1, вводят внутривенно в течение приблизительно 60 минут.

54. Способ по любому из пп.37-40, где антительное средство против PD-1 вводят в дозе 1, 3 или 10 мг/кг.

55. Способ по любому из пп.37-40, где антительное средство против PD-1 вводят в дозе 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели.

56. Способ по любому из пп.37-40, где антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 500 мг у человека.

57. Способ по любому из пп.37-40, где антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 500 мг у человека каждые 3 недели.

58. Способ по любому из пп.37-40, где антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 1000 мг у человека.

59. Способ по любому из пп.37-40, где антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 1000 мг у человека каждые 6 недель.

60. Способ по любому из пп.37-40, где антительное средство против PD-1 вводят в дозе, которая эквивалентна 500 мг у человека каждые 3 недели на протяжении четырех доз, за которыми следует по меньшей мере одна доза, которая эквивалентна 1000 мг у человека, каждые шесть недель.

61. Способ по п.60, где дозы, эквивалентные 1000 мг, вводят каждые шесть недель после первой дозы, эквивалентной 1000 мг, до тех пор, пока достижение клинической пользы не прекратится.

62. Способ по любому из пп.44-53, где курс лечения составляет по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели.

63. Способ по любому из пп.44-62, где режим включает по меньшей мере 3 курса лечения.

64. Способ по любому из пп.44-63, где доза средства, которое ингибирует PARP, возрастает, если уровень гемоглобина у индивидуума  $\geq 9$  г/дл, тромбоцитов  $\geq 100000$ /мкл и нейтрофилов  $\geq 1500$ /мкл для всех лабораторных исследований, проведенных в ходе одного или нескольких курсов.

65. Способ по п.64, где доза средства, которое ингибирует PARP, возрастает после двух курсов.

66. Способ по п.64, где средство, которое ингибирует PARP, вводят в увеличенной дозе, которая эквивалентна 300 мг нирапариба у человека.

67. Способ по любому из предшествующих пп., где индивидуума ранее лечили одним или несколькими отличающимися способами лечения злокачественной опухоли.

68. Способ по п.67, где индивидуума ранее лечили одной или несколькими из лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии.

69. Способ по п.67 или 68, где индивидуума лечили одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью линиями предшествующей терапии.

70. Способ по п.69, где индивидуума лечат одной линией предшествующей терапии.

71. Способ по п.69, где индивидуума лечат двумя линиями предшествующей терапии.

72. Способ по п.69, где индивидуума лечат тремя линиями предшествующей терапии.

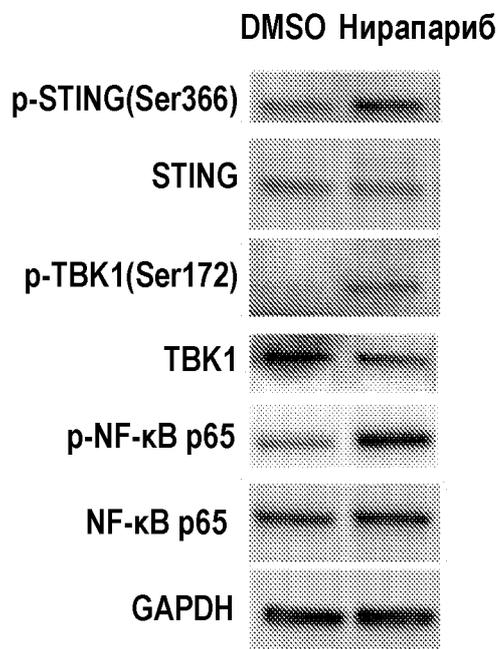
73. Способ по п.69, где индивидуума лечат четырьмя линиями предшествующей терапии.

74. Способ по п.69, где индивидуума лечат пятью линиями предшествующей терапии.

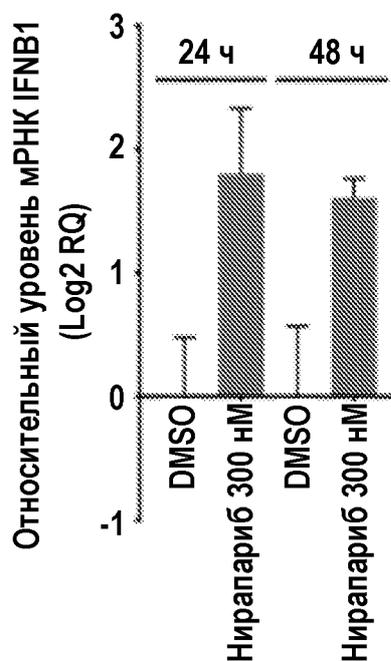
75. Способ по любому из пп.69-74, где предшествующая терапия представляет собой цитотоксическую терапию.

По доверенности

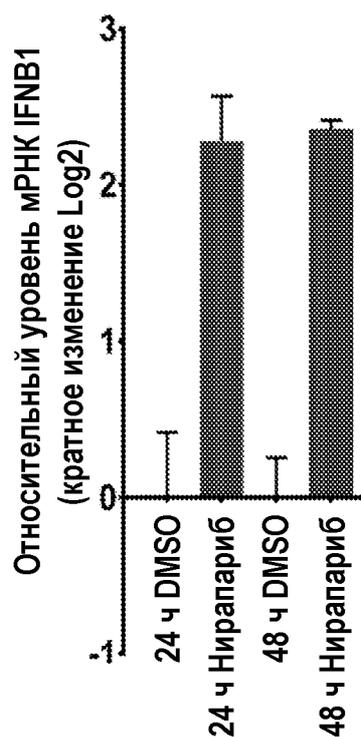
ФИГ.1А



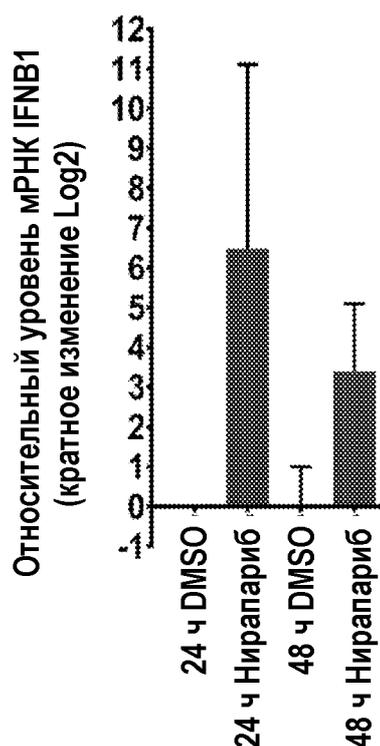
ФИГ.1В



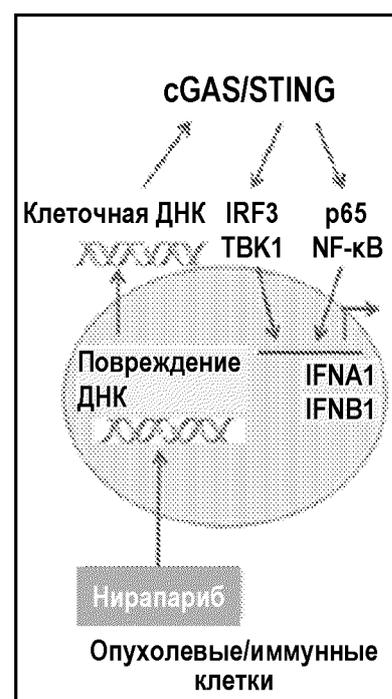
ФИГ.1С



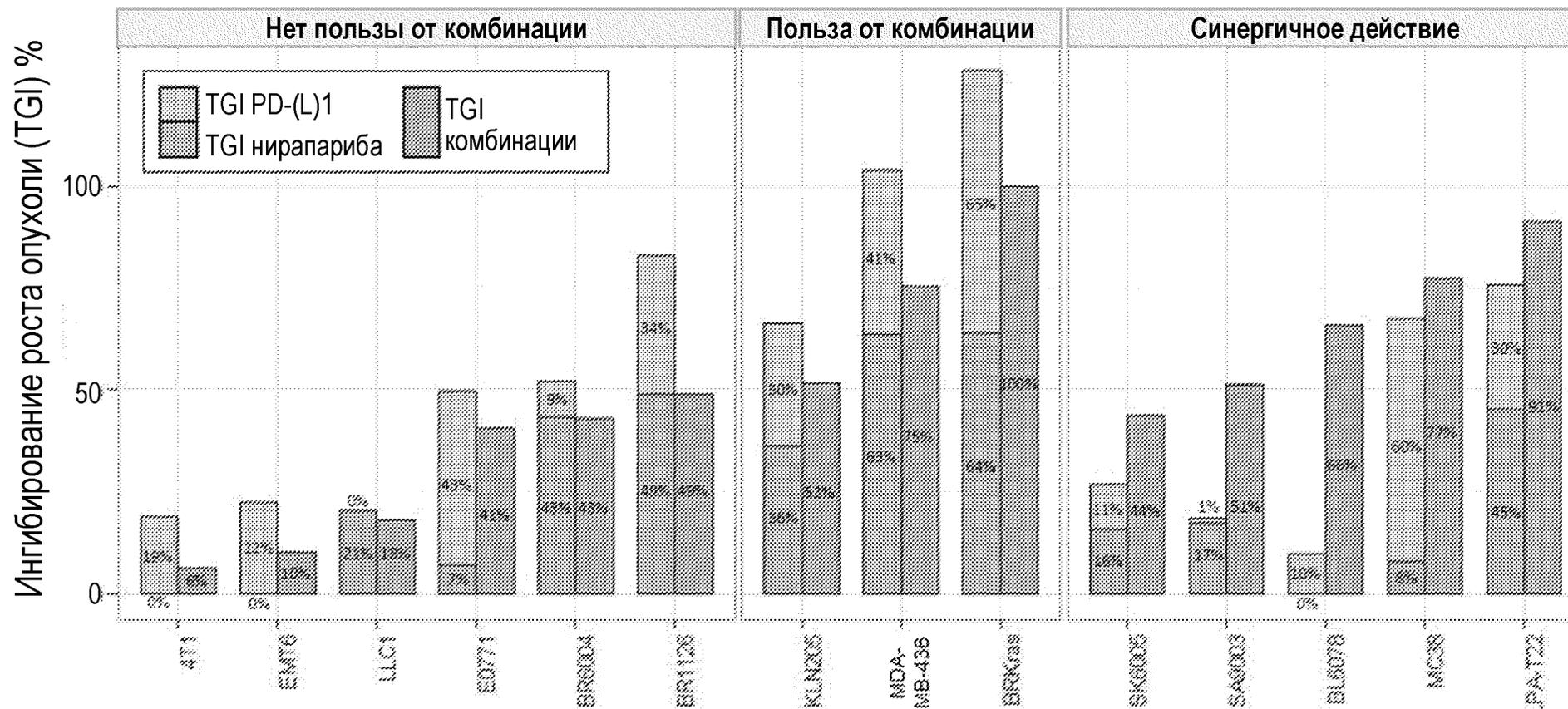
ФИГ.1D



ФИГ.1Е



# ФИГ.2



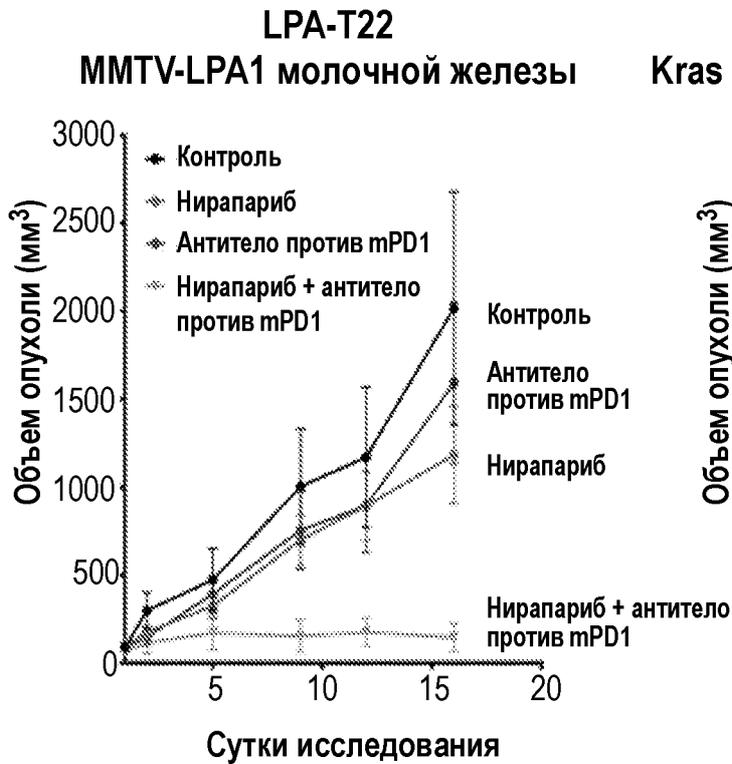
2/6

BRCA	WT	WT	WT	WT	WT	TBD
Тип опухоли	мол. жел.	мол. жел.	легкого	мол. жел.	мол. жел.	мол. жел.
PD1/PD-L1	PD1	PD1	PD1	PD1	PD1	PD1
Нирапариб	полная	полная	полная	полная	полная	суб

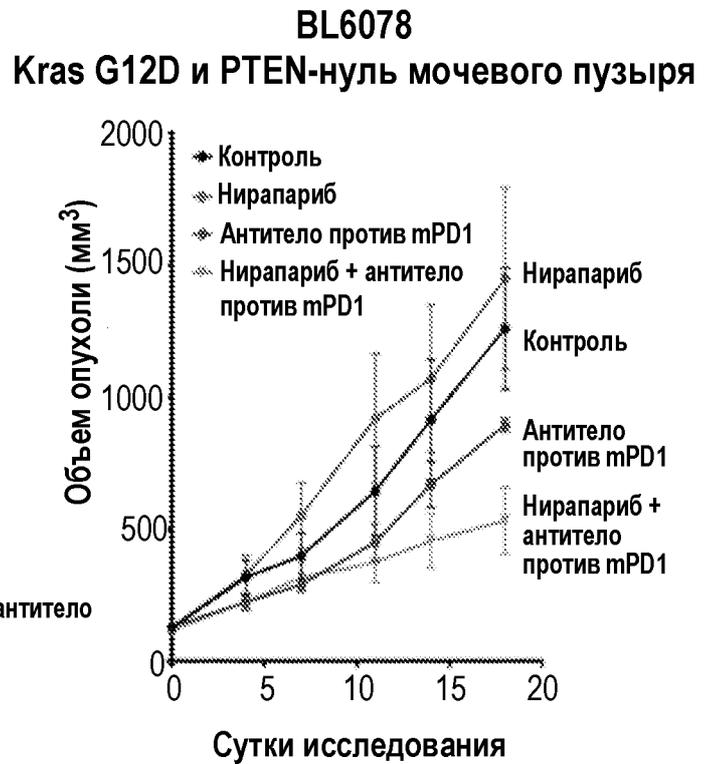
WT	MUT	MUT	
Тип опухоли	легкого	мол. жел.	яичника
PD1	PD1	PD1	
Нирапариб	полная	суб	суб

WT	WT	WT	WT	WT
Тип опухоли	кожи	саркома	моч. пуз.	толст. кишеч.
PD1	PD1	PDL1	PD1	PD1
Нирапариб	суб	полная	полная	полная

ФИГ.3А

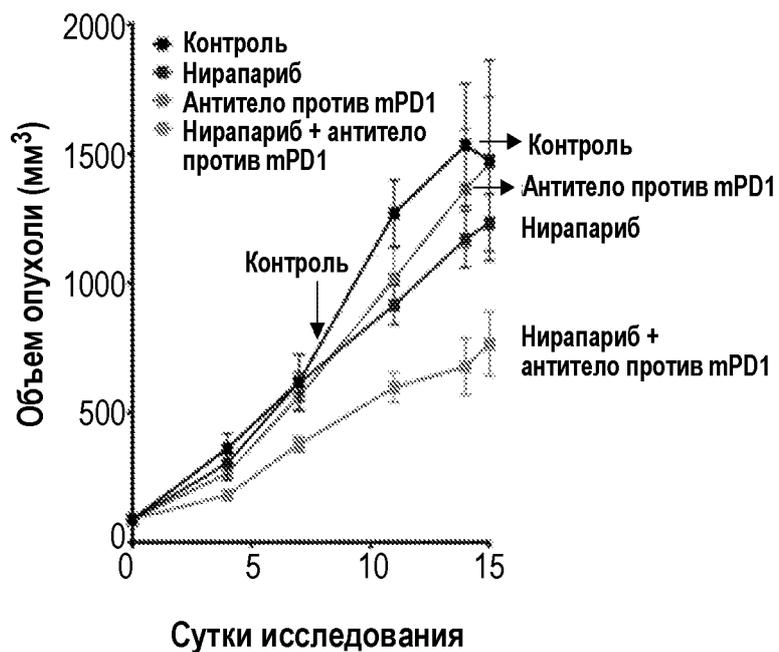


ФИГ.3В

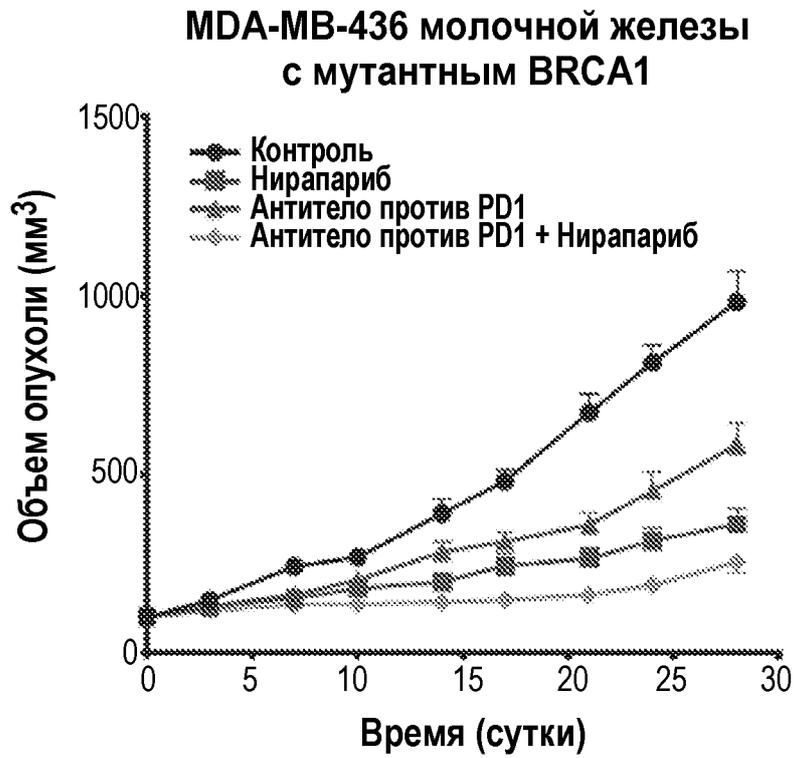


ФИГ.3С

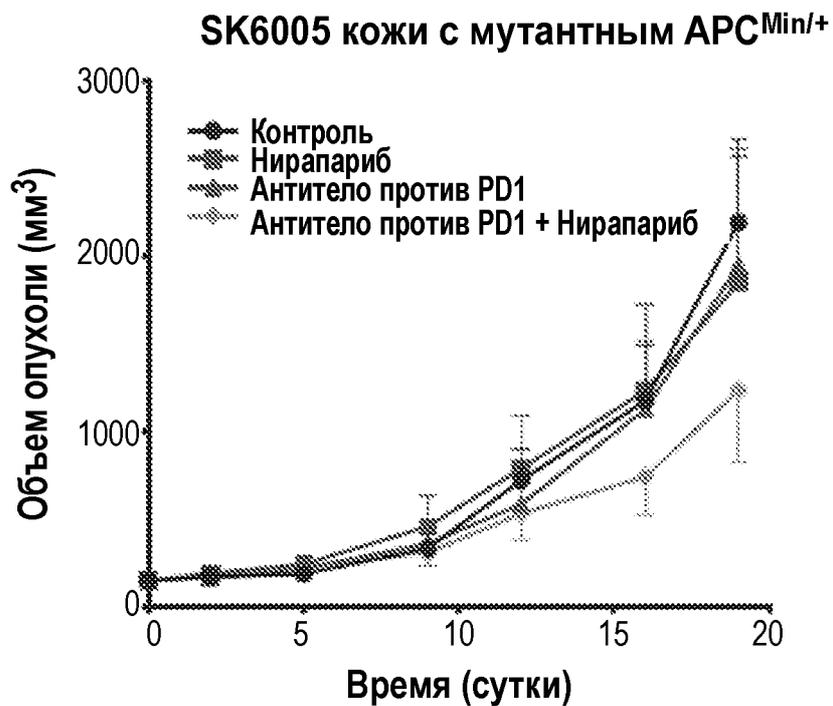
Саркома SA9003 TP53-нуль



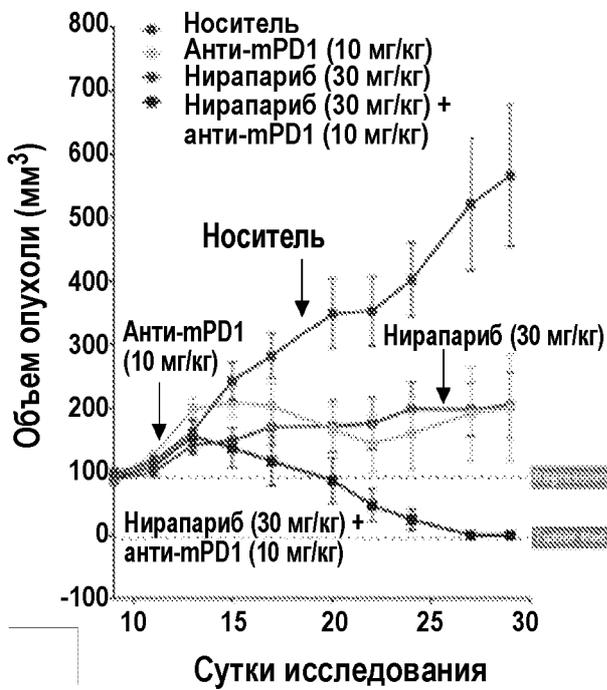
ФИГ.3D



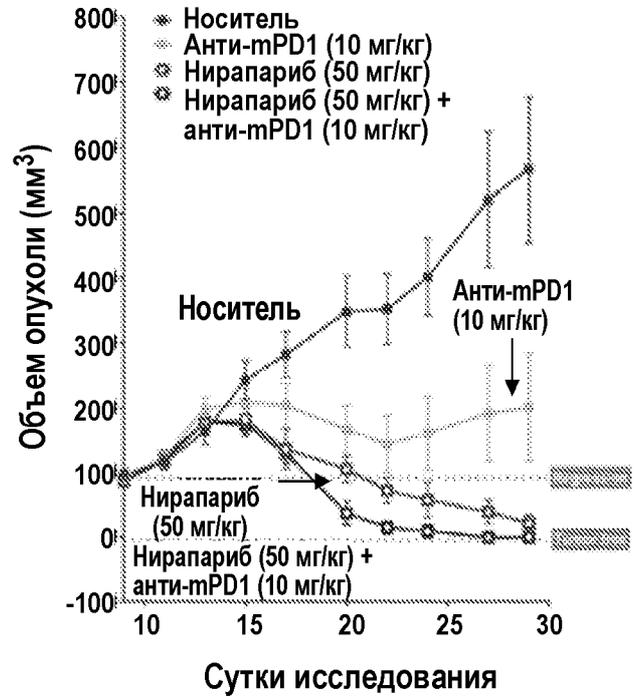
ФИГ.3E



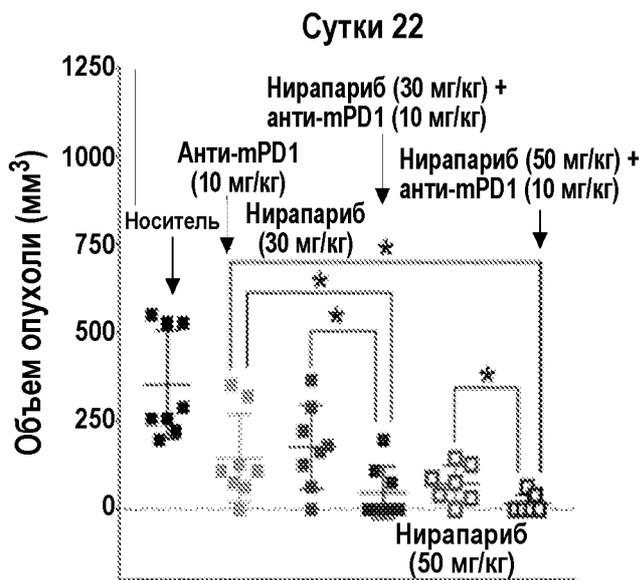
ФИГ.4А



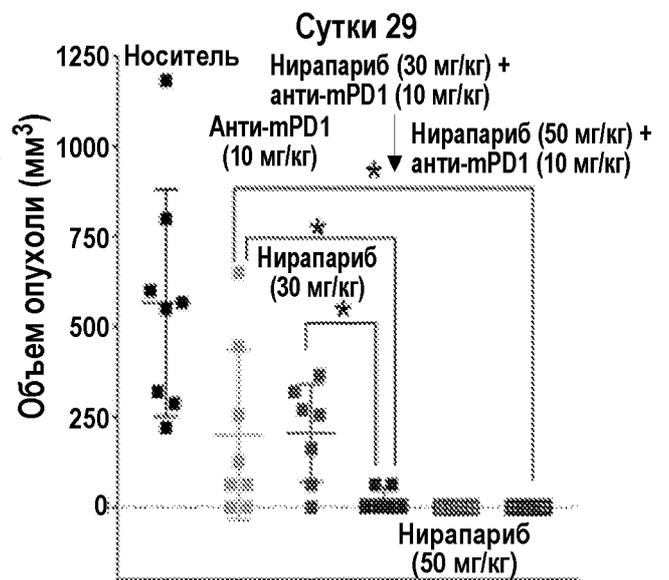
ФИГ.4В



ФИГ.4С



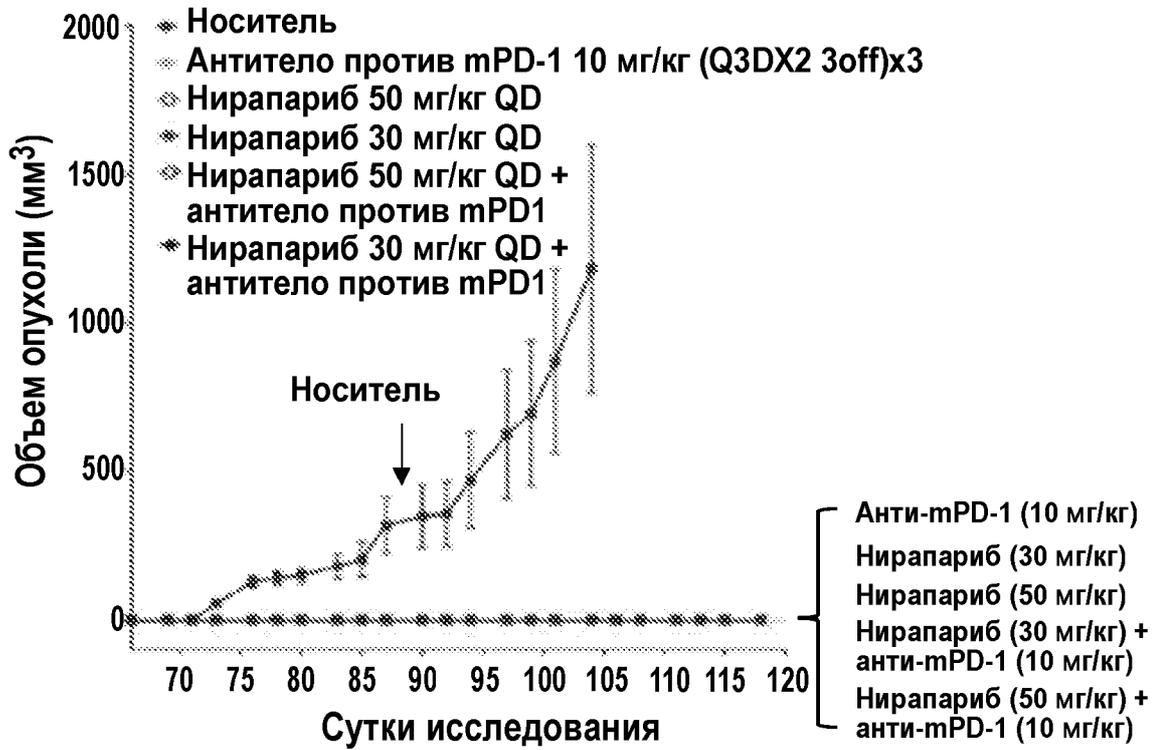
ФИГ.4Д



- Носитель
- Анти-mPD1 (10 мг/кг)
- ▲ Нирапариб (30 мг/кг)
- Нирапариб (50 мг/кг)
- ◆ Нирапариб (30 мг/кг) + анти-mPD1 (10 мг/кг)
- Нирапариб (50 мг/кг) + анти-mPD1 (10 мг/кг)

- Носитель
- Анти-mPD1 (10 мг/кг)
- ▲ Нирапариб (30 мг/кг)
- Нирапариб (50 мг/кг)
- ◆ Нирапариб (30 мг/кг) + анти-mPD1 (10 мг/кг)
- Нирапариб (50 мг/кг) + анти-mPD1 (10 мг/кг)

ФИГ.4Е



ФИГ.4F

