(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090981 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.28

(22) Дата подачи заявки
2018.10.19

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

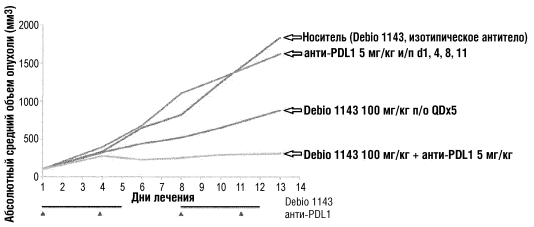
(31) **62/574,384; 18191980.4**
(32) **2017.10.19; 2018.08.31**
(33) **US; EP**
(86) **PCT/EP2018/078763**
(87) **WO 2019/077132 2019.04.25**

(71) Заявитель:
ДЕБИОФАРМ ИНТЕРНЭШНЛ С.А. (CH); МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE); ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Воньо Грегуар, Видеманн Норберт, Цанна Клаудио (CH)

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

(57) Представлены способы введения терапевтически эффективного количества Debio 1143 и терапевтически эффективного количества анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для лечения рака.



202090981 A1

202090981 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562419EA/026

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к комбинированному продукту для применения в лечении рака. В частности, настоящее изобретение относится к комбинациям (5S,8S,10aR)-N-бензгидрил-5-((S)-2-(метиламино)пропанамидо)-3-(3-метилбутаноил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-8-карбоксамида (также известного как Debio 1143, AT-406 и SM-406) с ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения пациентов, страдающих раком.

Предпосылки создания изобретения

Резистентность опухолевых клеток к апоптозу является основной проблемой в современном лечении рака. Признано, что дисфункция механизма апоптоза является признаком рака. Дефекты этого механизма приводят к резистентности к апоптозу и делают существующие противоопухолевые терапии менее эффективными или неэффективными. Агрессивный фенотип раковых клеток является результатом многочисленных генетических и эпигенетических изменений, ведущих к нарушению регуляции внутриклеточных сигнальных путей. Будущие усилия, направленные на разработку новых молекулярных мишень-специфических противораковых терапий должны включать новые стратегии, которые конкретно нацелены на резистентность раковых клеток к апоптозу.

IAP представляют собой класс ключевых регуляторов апоптоза, характеризующихся присутствием от одного до трех белковых доменов, известных как BIR. cIAP1 и cIAP2 играют критическую роль в регуляции апоптоза, опосредованного рецептором смерти, и сигнальных путей NFκ-B, которые управляют экспрессией генов, связанных с воспалением и иммунитетом; XIAP является центральным регулятором путей как опосредованного рецептором смерти, так и митохондриально-опосредованного апоптоза. XIAP и cIAP1/2 играют ключевую роль в резистентности раковых клеток к различным противораковым препаратам и, следовательно, являются многообещающими мишенями лекарственных средств.

Smac, высвобождаемый из митохондрий, является эндогенным ингибитором XIAP, cIAP1, cIAP2 и ML-IAP. Его амино-концевой тетрапептид Ala-Val-Pro-Ile связывается с четко выраженной поверхностной бороздкой в BIR-3-домене XIAP. Кроме того, Smac белки могут образовывать гомодимер, взаимодействующий с обоими XIAP BIR-3 и BIR-2 доменами с высвобождением как инициирующей, так и эффекторной каспазы для промотирования апоптоза.

Был разработан и синтезирован ряд одновалентных и двухвалентных миметиков Smac для имитации любого одного или двух тетрапептидных Ala-Val-Pro-Ile Smac связывающих мотивов. Оба типа миметиков Smac демонстрируют высокую аффинность связывания с XIAP, cIAP1/2. Эти миметики Smac также проявляют превосходную

активность в отношении опухолевых клеток, как индуцируя апоптоз, так и ингибируя рост клеток, и обладают потенциалом для промотирования противоопухолевого иммунитета в сочетании с иммунно-онкологическими средствами посредством модуляции передачи сигналов NFκ-B.

Debio 1143 является одновалентным перорально доступным низкомолекулярным антагонистом IAP, который продемонстрировал сильную противоопухолевую активность в качестве единственного средства на множестве моделей рака человека, т.е. мочевого пузыря, молочной железы, головы и шеи, легких, яичника, поджелудочной железы и предстательной железы.

Иммунные контрольные точки являются регуляторами иммунной активации. Пример такого регулятора включает белок 1 запрограммированной клеточной гибели (PD-1) и лиганд 1 запрограммированной клеточной гибели (PD-L1). PD-1 экспрессируется на поверхности Т-клеток, тогда как PD-L1 экспрессируется на поверхности многих других клеток. Связывание PD-L1 с рецептором PD-1 ингибирует TCR-опосредованную активацию продукции IL-2 и пролиферацию Т-клеток

Известно, что раковые клетки сверхэкспрессируют PD-L1. чтобы обойти иммунную систему хозяина. Таким образом, ингибиторы PD-L1/PD-1 рассматривают как возможную терапию против рака. Анти-PD-1 антитела считаются более перспективными для лечения рака (You et al., 2018. J Cancer 9(7):1200-1206). Кроме того, недавно осуществленные испытания фазы III Авелумаба (анти-PD-L1 антитело) для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) не соответствовали предварительно заданной конечной точке, такой как улучшение общей выживаемости пациентов с PD-L1-положительными опухолями.

Beug et al., 2014. Oncoimmunology. 3: e28541 предполагают, что комбинация различных иммунотерапий с Smac миметиками может обеспечить эффективные терапии рака. Однако нет никакого раскрытия, указания или предположения комбинации Debio 1143 с анти-PD-L1 антителом.

WO 2016/054555 A2 раскрывает другие комбинированные терапии для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления публикация предлагает объединить ингибитор IAP с анти-PD-1 или анти-PD-L1 антителом. В частности, LCL-161 назван возможным ингибитором IAP, и предполагается, что LCL-161 следует можно вводить раз в неделю или раз в две недели, хотя никаких данных не приводится. Кроме того, WO 2016/054555 A2 представляет данные исследований LCL-161 в комбинации с анти-PD-1 антителом на мышиной модели. WO 2016/054555 A2 не раскрывает Debio 1143 и его комбинацию с анти-PD-L1, а также WO 2016/054555 A2 не представляет никакие данные, касающиеся испытаний комбинации ингибитора IAP с анти-PD-L1 антителом.

WO 2017/143449 A1 раскрывает другие комбинированные терапии для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления публикация предлагает объединить ингибитор IAP с ингибитором иммунных контрольных точек, таким как анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитело. Также представлены данные, полученные на мышиной модели,

ссылающиеся на эффективность LCL-161 в комбинации с анти-PD-1 антителом для лечения рака. Комбинация Debio 1143 с анти-PD-L1 антителом не раскрывается, и не представлены никакие данные относиттельно комбинации ингибитора IAP с анти-PD-L1 антителом.

Ни один из указанных в настоящей заявке документов предшествующего уровня техники не представляет данных, касающихся испытаний комбинации Debio 1143 с анти-PD-L1 антителом. Кроме того, ни один из документов предшествующего уровня техники не содержит данные об испытаниях эффективности комбинации ингибитора IAP с анти-PD-1 или анти-PD-L1 антителом на людях.

Терапии, нацеленные на PD-L1 и IAPs отдельно, показали противоопухолевые эффекты в доклинических и в клинических испытаниях, но важной целью остается улучшение их противоопухолевой эффективности и процента отвечающих на лечение. Соответственно, остается необходимость в разработке новых терапевтических методов для лечения рака. В частности, существует потребность в методах лечения рака, которые улучшают эффективность Debio 1143 или анти-PD-L1 антител при одном или нескольких типах рака. Настоящее изобретение обеспечивает комбинированный продукт для применения в лечении рака, направленный на удовлетворение указанных выше потребностей.

Чертежи

Фиг. 1: Ex vivo Т-клеточная активация в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) человека при CD3/CD28 стимуляции и лечении препаратом Debio 1143. N=1 здоровый донор; значения представляют собой средние значения от трех повторов ± SD.

Фиг. 2: Противоопухолевая активность Debio 1143, анти-PD-1 антитела и их комбинации в сингенной модели подкожной B16F10 мышиной меланомы. (A) Эффект дозы Debio 1143 на противоопухолевую эффективность комбинации. (B) Эффект схемы введения Debio 1143 на противоопухолевую эффективность комбинации.

Фиг. 3: Противоопухолевая активность Debio 1143, анти-PD-L1 антитела и их комбинации в сингенной модели подкожного MBT-2 мышиного рака мочевого пузыря.

Сущность изобретения

Без ограничения объема настоящего изобретения, сделано предположение, что комбинация Debio 1143 с анти-PD-L1 антителом или его антиген-связывающим фрагментом может направленно действовать на раковую клетку через следующие механизмы:

1) Анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент блокирует PD-1/PD-L1 ось, что дает возможность для сигнализации TCR CD8+ Т-клетки с его ассоциированным антигеном, презентируемым раковой клеткой, через молекулу MHC-I. Одновременное истощение IAPs при лечении препаратом Debio 1143 повышает Т-клеточную активацию, возможно путем обеспечения костимулирующего ответа суперсемейства рецепторов факторов некроза опухоли (TNFRSF) (подобно активации 4-

1BB или OX40), приводя к повышенной активации и экспансии опухоль-специфических CD8+ Т-клеток. В результате, секретируются Гранзим В (GrzB) и Перфорин для киллинга клеток-мишеней.

2) Debio 1143-опосредованный антагонизм ингибитора casp-3, XIAP, приводит к повышенной гибели опухолевых клеток под действием GrzB.

3) Истощение cIAP1 и cIAP2, вызванное Debio 1143, приводит к повышенной локальной продукции TNF-α Т-клетками в опухолевом микроокружении - эффект, который возможно опосредован активацией альтернативного NFκB пути.

4) Как результат потери cIAP1/2, Debio 1143-обработанные раковые клетки сенсибилизируются для индукции клеточной гибели в присутствии провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α.

Потенциирование может быть аддитивным, или оно может быть синергетическим. Потенциирующий эффект комбинированной терапии является по меньшей мере аддитивным. Авторы настоящего изобретения к удивлению обнаружили, что комбинация Debio 1143 с анти-PD-L1 антителом приводит к улучшенному лечению. Авторы изобретения показали, что потенциирующий эффект комбинации является синергетическим в мышиной модели (см. Пример 4 и Фиг. 3). Кроме того, начальные результаты, полученные в клиническом испытании, показывают, что комбинированная терапия эффективна при лечении рака, такого как немелкоклеточный рак легкого (см. Пример 7), и что комбинированная терапия хорошо переносима (см. Пример 8).

На основании начальных исследований дозозависимости можно предположить, что, в отличие от LCL-161, который обычно вводят один раз или два раза в неделю (WO 2016/054555 A2: p 14, lines 4-5), Debio 1143 является более эффективным в комбинированных терапиях при более частом введении (см. Пример 3). Таким образом, в продолжающихся клинических испытаниях, которые уже привели к некоторым обнадеживающим результатам, Debio 1143 вводят в течение 10 последовательных дней.

Авелумаб и атезолизумаб, среди используемых в настоящее время анти-PD-L1 антител, также являются уникальными, т.к. они представляют собой полностью человеческие IgG с немутированной Fc областью. Таким образом, авелумаб включает компетентную Fc область для антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), которая, как было показано, опосредует ADCC (Boyerinas et al., 2015. Cancer Immunol Res. 3(10):1148-1157). Антитело, которое включает ADCC-компетентную Fc область, может улучшать эффективность существующей терапии, промотируя ADCC лизис раковых клеток.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает комбинированные продукты и фармацевтические композиции, которые включают Debio 1143 и анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент, которые являются подходящими для лечения рака.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы введения комбинированного продукта, включающего Debio 1143 и анти-PD-L1. В некоторых вариантах осуществления

рак идентифицирован как PD-L1-положительное раковое заболевание. Анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 можно вводить в виде первой линии, второй линии или следующих линий терапии рака. В некоторых вариантах осуществления рак является резистентным к предшествующей терапии рака. В некоторых вариантах осуществления представлен способ для лечения пациента-человека, страдающего раком, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Debio 1143 и терапевтически эффективного количества анти-PD-L1 антитела или его антиген-связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой анти-PD-L1 IgG1 антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело опосредует антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC). При этом, такое ADCC-опосредующее анти-PD-L1 антитело не является токсичным или не демонстрирует повышенную токсичность. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело показывает перекрестную реактивность у мышей и макак-резус. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 IgG1 антитело представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело вводят внутривенно (например, в виде внутривенной инфузии) или подкожно. Предпочтительно анти-PD-L1 антитело вводят в виде внутривенной инфузии. Более предпочтительно, ингибитор вводят в течение 50-80 минут, наиболее предпочтительно в виде одночасовой внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело вводят при дозе около 10 мг/кг массы тела через неделю (т.е. раз в две недели, или “Q2W”). В других вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 используют в комбинации с химиотерапией (CT), лучевой терапией (RT) или химиолучевой терапией (CRT).

В настоящей заявке также представлена фармацевтическая композиция, включающая анти-PD-L1 антитело, Debio 1143 и по меньшей мере фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент и/или адъювант. Анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 могут быть представлены в одной или в отдельных стандартных лекарственных формах. Фармацевтическая композиция может предназначаться для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в способе лечения рака.

Также в настоящей заявке представлено анти-PD-L1 антитело в комбинации с Debio 1143 для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в способе лечения рака. Подобным образом, Debio 1143 представлен в комбинации с анти-PD-L1 антителом для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в способе лечения рака. Также представлен комбинированный продукт, включающий анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 для любой цели, для применения в качестве лекарственного средства или в способе лечения рака. Комбинация анти-PD-L1 антитела и Debio 1143 может быть представлена в одной или в отдельных стандартных лекарственных формах. Также представлено применение комбинированного продукта для получения лекарственного средства для лечения рака,

включающего анти-PD-L1 антитело и Debio 1143.

Также представлена композиция, включающая анти-PD-L1 антитело, для применения в способе лечения рака, где композицию вводят в комбинации с Debio 1143. Подобным образом, также представлена композиция, включающая Debio 1143, для применения в способе лечения рака, где композицию вводят в комбинации с анти-PD-L1 антителом. Любая композиция может быть фармацевтической композицией, также включающей фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент и/или адъювант.

Подробное описание изобретения

Определения

Следующие определения представлены для помощи читателю. Если не указано иное, предполагается, что все специальные термины, обозначения и другие научные или медицинские термины или терминология, используемые в настоящей заявке, имеют значения, обычно понимаемые специалистами в области химии и медицины. В некоторых случаях термины с общепринятыми значениями определены в настоящей заявке для ясности и/или для быстрого ознакомления, и включение таких определений в данное описание не следует истолковывать как существенную разницу по сравнению с определением термина, которое общеизвестно в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления термин “*около*” относится к отклонению ± 10% от указанного значения. Когда слово “*около*” используется в настоящей заявке в отношении числа, следует понимать, что еще один вариант осуществления изобретения включает это число, которое не модифицировано присутствием слова “*около*”.

“*Осуществление введения*” или “*введение*” лекарственного средства пациенту (и грамматические эквиваленты этой фразы) относится к непосредственному введению, которое может представлять собой введение пациенту медицинским работником или может представлять собой самостоятельное введение, и/или к опосредованному введению, которое может представлять собой акт назначения лекарственного средства. Например, лечащий врач, который учит пациента самостоятельно вводить лекарственное средство или дает пациенту рецепт на лекарство, осуществляет введение лекарственного средства пациенту. В некоторых вариантах осуществления термин “осуществление введения” или “введение” имеет то же значение, которое известно специалисту в данной области техники на дату первого приоритета, т.е. 19 октября 2017 года, с учетом общих знаний специалиста в данной области на дату первого приоритета.

“*Антитело*” представляет собой молекулу иммуноглобулина, способную специфически связываться с мишенью, такой как углевод, полинуклеотид, липид, полипептид и т.д., по меньшей мере через один сайт распознавания антигена, расположенный в вариабельной области молекулы иммуноглобулина. В контексте настоящей заявки термин “антитело” охватывает не только интактные поликлональные или моноклональные антитела, но также, если не указано иное, любой их антиген-связывающий фрагмент или фрагмент антитела, который конкурирует с интактным

антителом за специфическое связывание, слитые белки, включающие антиген-связывающую часть (например, конъюгаты антитело-лекарственное средство), любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая включает сайт распознавания антигена, композиции антител с полиэпитопной специфичностью и мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела). Однако предпочтительными являются интактные, т.е. не фрагментированные моноклональные антитела. В некоторых вариантах осуществления термин "антитело" имеет то же значение, которое известно специалистам в данной области техники на дату первого приоритета, т.е. 19 октября 2017 года, с учетом общих знаний специалиста в данной области на дату первого приоритета.

"*Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность*", или "ADCC", относится к форме цитотоксичности, при которой секретируемый Ig, связанный с Fc-рецепторами (FcR), присутствующий на определенных цитотоксических клетках (например, природных киллерных (NK) клетках, нейтрофилах и макрофагах), позволяет этим цитотоксическим эффекторным клеткам специфически связываться с антиген-несущей клеткой-мишенью и впоследствии убивать клетку-мишень цитотоксинами. Антитела вооружают цитотоксические клетки и необходимы для уничтожения клетки-мишени этим механизмом. Первичные клетки для опосредования ADCC, NK-клетки, экспрессируют только FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. Экспрессия Fc на гемопоэтических клетках обобщенно представлена в Таблице 3 на странице 464 Ravetch & Kinet, 1991. Annu Rev Immunol 9: 457-92.

Термин "*антиген-связывающий фрагмент*" относится к части интактного антитела, которая связывается с антигеном. Антиген-связывающий фрагмент может содержать определяющие антигены вариабельные области интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются этим, Fab, Fab', F(ab')2 и Fv фрагменты, линейные антитела и одноцепочечные антитела.

Термин "*анти*-PD-L*1 антитело*" или "*антитело, которое связывается с* PD-L1" относится к антителу, которое способно специфически связываться с PD-L1 с достаточной аффинностью, таким образом, это антитело полезно в качестве терапевтического средства для направленного действия на PD-L1 (например, авелумаб). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антиген-связывающий фрагмент, которое связывается с PD-L1, включает, но не ограничивается этим, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и CX-072 (CytomX Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антиген-связывающий фрагмент, которое связывается с PD-L1, чрезвычайно схоже с авелумабом, атезолизумабом, дурвалумабом или CX-072 (CytomX Therapeutics) и не имеет никаких клинически значимых отличий, что касается безопасности и эффективности, по сравнению с конкретным анти-PD-L1 антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает ADCC-компетентную Fc область. В частности, анти-PD-L1 антитело означает антитело, которое блокирует связывание PD-L1, экспрессируемого на раковой клетке, с PD-1. В любом из способа

лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, в которых лечат субъекта-человека, анти-PD-L1 антитело специфически связывается с человеческим PD-L1 и блокирует связывание человеческого PD-L1 с человеческим PD-1. Антитело может представлять собой моноклональное антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело и/или химерное антитело и может включать человеческую константную область. В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область выбрана из группы, состоящей из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и в предпочтительных вариантах осуществления человеческая константная область представляет собой константную область IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антиген-связывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab, Fab'-SH, F(ab')2, scFv и Fv фрагментов. Примеры моноклональных антител, которые связываются с человеческим PD-L1 и полезны в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, описаны в WO 2007/005874, WO 2010/036959, WO 2010/077634, WO 2010/089411, WO 2013/019906, WO 2013/079174, WO 2014/100079, WO 2015/061668 и патентах США №№ 8552154, 8779108 и 8383796. Конкретные моноклональные антитела против человеческого PD-L1, полезные в качестве PD-L1 антитела в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают, например, без ограничения, авелумаб (MSB0010718C), MPDL3280A (IgG1-сконструированное анти-PD-L1 антитело), BMS-936559 (полностью человеческое анти-PD-L1, IgG4 моноклональное антитело), MEDI4736 (сконструированное IgG1 каппа моноклональное антитело с тройными мутациями в Fc домене для удаления антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксической активности) и антитело, которое включает вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи SEQ ID NO:24 и SEQ ID NO:21, соответственно, описанное в WO 2013/019906.

Термин "*рак*" относится к группе заболеваний, которые могут быть определены как любое аномальное доброкачественное или злокачественное новообразование ткани, которое не обладает физиологической функцией и возникает в результате неконтролируемой, как правило, быстрой клеточной пролиферации и может проникать или распространяться в другие части тела. Не ограничивающие примеры включают: острый гранулоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, аденокарциному, рак надпочечников, анапластическую астроцитому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, базальноклеточную карциному, B-клеточную лимфому, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, рак костного мозга, рак кишечника, рак головного мозга, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, карциноидные опухоли, рак шейки матки, холангиокарциному, хондросаркому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную лимфому, кожную меланому, диффузную астроцитому, дуктальную карциному in situ, рак эндометрия, эпендимому, эпителиоидную саркому, рак пищевода, саркому Юинга, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, рак

маточной трубы, фибросаркому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечный карциноидный рак, желудочно-кишечные стромальные опухоли, герминогенную опухоль, мультиформную глиобластому, глиому, волосистоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гемангиоэндотелиому, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, инфильтрующую дуктальную карциному, инфильтрующую лобулярную карциному, воспалительный рак молочной железы, рак кишечника, рак внутрипеченочных желчных протоков, инвазивный/инфильтрирующий рак молочной железы, рак островковых клеток, рак челюсти, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, лейомиосаркому, лептоменингеальные метастазы, лейкоз, рак губы, липосаркому, рак печени, лобулярную карциному in situ, астроцитому низкой степени, рак легкого, рак лимфатического узла, лимфому, рак груди у мужчин, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезенхимальную хондросаркому, мезенхиматозную опухоль, мезотелиому, метастатический рак молочной железы, метастатическую меланому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, смешанные глиомы, рак ротовой полости, муцинозную карциному, мукозальную меланому, множественную миелому, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, рак полости носа, рак носоглотки, рак шеи, нейробластому, нейроэндокринные опухоли, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легких, овсяноклеточный рак, рак глаза, меланому глаза, олигодендроглиому, рак рта, рак полости рта, орофарингеальный рак, остеогенную саркому, остеосаркому, рак яичников, рак эпителия яичников, герминогенную опухоль яичников, первичную перитонеальную карциному яичников, опухоль стромы полового тяжа яичников, рак поджелудочной железы, папиллярную карциному, рак параназального синуса, рак паращитовидной железы, рак тазовой области, рак полового члена, рак периферического нерва, перитонеальный рак, фарингеальный рак, феохромоцитому, пилоцитарную астроцитому, опухоль шишковидной железы, рак гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, саркому кости, саркому мягких тканей, саркому матки, рак синуса, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкого кишечника, спинальный рак, рак позвоночника, рак спинного мозга, плоскоклеточную карциному, рак желудка, синовиальную саркому, Т-клеточную лимфому, тестикулярный рак, рак горла, тимому/карциному тимуса, рак щитовидной железы, рак языка, рак миндалин, переходно-клеточный рак, трижды-негативный рак молочной железы, рак маточных труб, тубулярную карциному, рак уретры, аденокарциному матки, рак матки, рак влагалища и рак вульвы.

В предпочтительном варианте осуществления термин “*рак*” относится к солидной опухоли на поздней стадии. Предпочтительно, рак и/или солидная опухоль на поздней стадии выбраны из группы, состоящей из рака легкого, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака почки, меланомы кожи, колоректального рака, рака яичников, рака молочной железы, неходжкинской лимфомы и/или лимфомы Ходжкина. В некоторых вариантах

осуществления солидная опухоль на поздней стадии и/или рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль на поздней стадии и/или рак представляет собой прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал терапию на основе платины для лечения солидной опухоли на поздней стадии и/или рака. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет немелкоклеточный рак легкого стадии IIIB или стадии IV. В некоторых вариантах осуществления пациент с солидной опухолью на поздней стадии имеет гистологически или цитологически подтвержденную стадию IIIB или стадию IV немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет солидную опухоль на поздней стадии, которая является платина-резистентной, рецидивной или рефрактерной, или платина-чувствительной. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет солидную опухоль на поздней стадии, которая является PD-L1-положительной.

Термин "*комбинированный продукт*" может относиться к (i) продукту, состоящему из двух или более регулируемых компонентов, которые физически, химически или иным образом объединены или смешаны и получены как единое целое; (ii) двум или более отдельным продуктам, упакованным вместе в одну упаковку или как единое целое и состоящих из лекарственных продуктов и устройств, устройств и биологических продуктов или биологических и лекарственных продуктов; (iii) лекарственному средству, устройству или биологическому продукту, упакованным отдельно, которые в соответствии с планом исследования или предлагаемой маркировкой предназначены для использования только с одобренным индивидуально определенным лекарственным средством, устройством или биологическим продуктом, когда оба требуются для достижения предполагаемого использования, показания или эффекта, и когда после утверждения предложенного продукта необходимо будет изменить маркировку утвержденного продукта, например, чтобы отразить изменение предполагаемого использования, лекарственной формы, активности, пути введения или существенное изменение дозы; или (iv) любому исследуемому лекарственному средству, устройству или биологическому продукту, упакованному отдельно, которое в соответствии с предлагаемой маркировкой предназначено для использования только с другим индивидуально определенным исследуемым лекарственным средством, устройством или биологическим продуктом, когда оба требуются для достижения предполагаемого использования, показания или эффекта.

"Комбинированная терапия", *"в комбинации с"* или *"вместе с"* в контексте настоящей заявки обозначает любую форму совместного, параллельного, одновременного, последовательного или прерывистого лечения по меньшей мере двумя различными методами лечения (т.е. соединения, компоненты, средства направленного действия или терапевтические средства). Как таковые, эти термины относятся к введению одного лечения до, во время или после введения другого лечения субъекту. Лечения в комбинации можно вводить в любом порядке. Терапевтически активные средства вводят

вместе (например, одновременно в одних и тех же или отдельных композициях, лекарственных формах или единичных дозированных формах) или по отдельности (например, в тот же день или в разные дни и в любом порядке, в соответствии с соответствующим протоколом введения для отдельных композиций, лекарственных форм или единичных дозированных форм) с использованием способа и схемы введения, предписанными лечащим врачом или в соответствии с указаниями регулирующего органа. Как правило, каждое лечение следует вводить в дозе и/или в соответствии с графиком введения, определенным для этого лечения. Необязательно, три или более средств можно использовать в комбинированной терапии. Кроме того, комбинированные терапии, представленные в настоящей заявке, можно использовать в сочетании с другими видами лечения. Например, другое противораковое лечение может быть выбрано из группы, состоящей из химиотерапии, хирургии, лучевой терапии (радиации) и/или гормональной терапии, среди других видов лечения, связанных с существующим стандартом лечения для субъекта.

"*Полный ответ*" или "*полная ремиссия*" или "CR" указывает на исчезновение всех целевых поражений, как определено в руководстве RECIST v1.1, или исчезновение всех признаков опухоли или рака в ответ на лечение. Это не всегда означает, что рак вылечен.

Термин "Debio 1143", "AT-406" или "SM-406" относится к (5S,8S,10aR)-N-бензгидрил-5-((S)-2-(метиламино)пропанамидо)-3-(3-метилбутаноил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-8-карбоксамиду (регистрационный номер CAS: 1071992-99-8) и/или его фармацевтически приемлемым солям. Предпочтительно, в любом аспекте настоящего изобретения используют форму свободного основания Debio 1143. Его синтез был описан ранее (Cai et al., 2011. J Med Chem. 54(8):2714-26 и WO 2008/128171 - Пример 16).

"*Выживаемость без признаков заболевания*" (DFS) относится к периоду времени в процессе и после лечения, в течение которого у пациента отсутствует заболевание.

"Доза" и *"дозировка"* относятся к определенному количеству активных веществ или терапевтических средств для введения. Такие количества включены в "*лекарственную форму*", которая относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных доз для субъекта-человека и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного вещества, рассчитанное для обеспечения желаемого начала действия, переносимости и терапевтических эффектов, в ассоциации с одним или несколькими подходящими фармацевтическими эксципиентами, такими как носители.

"Человеческое антитело" представляет собой антитело, которое имеет аминокислотную последовательность, соответствующую последовательности антитела, продуцируемого человеком, и/или которое было получено с использованием любого из методов получения человеческих антител, описанных в настоящей заявке. Это определение человеческого антитела конкретно исключает гуманизированное антитело, содержащее нечеловеческие антиген-связывающие остатки. Человеческие антитела могут

быть получены с использованием различных методов, известных в данной области, включая библиотеки фагового дисплея (см., например, Hoogenboom & Winter, 1991. JMB. 227: 381; Marks et al., 1991. JMB. 222: 581). Также для получения человеческих моноклональных антител доступны способы, описанные в Cole et al., 1985. Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, page 77; Boerner et al., 1991. J Immunol. 147(l): 86; van Dijk & van de Winkel, 2001. Curr Opin Pharmacol. 5:368). Человеческие антитела могут быть получены путем введения антигена трансгенному животному, которое было модифицировано для производства таких антител в ответ на антигенное заражение, но чьи эндогенные локусы были отключены, например, иммунизированным ксеномышам (см., например, патенты США № 6075181; 6150584 в отношении технологии XENOMOUSE). Также см., например, Li et al., 2006. PNAS USA. 103:3557, относительно человеческих антител, полученных с использованием гибридомной технологии на основе B-клеток человека.

"Иммуноглобулин" (Ig) в настоящей заявке используется взаимозаменяемо с "антителом". В некоторых вариантах осуществления основной 4-цепочечной единицей антитела является гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. IgM антитело состоит из 5 основных гетеротетрамерных единиц вместе с дополнительным полипептидом, называемым J-цепью, и содержит 10 антиген-связывающих сайтов, тогда как IgA-антитела включают от 2 до 5 основных 4-цепочечных единиц, которые могут полимеризоваться с образованием поливалентных структур в комбинации с J-цепью. В случае IgG, 4-цепочечная единица обычно составляет около 150000 дальтон. Каждая L-цепь связана с H-цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H-цепи связаны друг с другом одной или несколькими дисульфидными связями в зависимости от изотипа H-цепи. Каждая H и L-цепь также имеет регулярно распределенные внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая H-цепь имеет на N-конце вариабельный домен (V_H), за которым следуют три константных домена (C_H) для каждой из α и γ цепей и четыре C_H домена для μ и ε изотипов. Каждая L-цепь имеет на N-конце вариабельный домен (V_L), за которым следует константный домен на другом конце. V_L выровнен с V_H, а C_L выровнен с первым константным доменом тяжелой цепи (C_H1). Считается, что конкретные аминокислотные остатки образуют поверхность раздела между вариабельными доменами легкой цепи и тяжелой цепи. Спаривание V_H и V_L вместе образует один антиген-связывающий сайт. Что касается структуры и свойств различных классов антител, см., например, Basic and Clinical Immunology, 8th Edition, Sties et al. (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6. L-цепь из любых видов позвоночных может быть отнесена к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа и лямбда, на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей (C_H) иммуноглобулины могут быть отнесены к разным классам или изотипам. В сыворотке человека обнаружены пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM,

имеющие тяжелые цепи, обозначенные как α, δ, ε, γ и μ, соответственно. Классы γ и α дополнительно подразделяются на подклассы на основании относительно незначительных различий в C_H последовательности и функции, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 и IgK1.

Термины "*индивидуум*", "*пациент*" или "*субъект*" в настоящей заявке используются взаимозаменяемо и никоим образом не предполагаются как ограничивающие. "*Индивидуум*", "*пациент*" или "*субъект*" может быть любого возраста, пола и физического состояния. Предпочтительно, способы лечения и комбинированные продукты по настоящему изобретению применимы для пациента-человека. Иными словами, индивидуум, пациент или субъект предпочтительно представляет собой человека.

"Инфузия" или *"введение путем инфузии"* относится к введению в организм раствора, содержащего лекарственное средство, через вену для терапевтических целей. Как правило, это осуществляют через пакет для внутривенного вливания.

"*Общая выживаемость*" (OS) относится ко времени с момента регистрации пациента до смерти или цензурирования на последнюю дату, когда было известно о живом пациенте. OS включает пролонгирование продолжительности жизни по сравнению с наивными или не получавшими лечение индивидуумами или пациентами. Общая выживаемость относится к ситуации, когда пациент остается живым в течение определенного периода времени, такого как один год, пять лет и т.д., например, с момента постановки диагноза или лечения.

"*Частичный ответ*" или "PR" относится к уменьшению размера или объема одной или нескольких опухолей или поражений, или распространения рака в организме в ответ на лечение. В некоторых вариантах осуществления "*частичный ответ*" или "PR" относится к по меньшей мере 30% уменьшению суммы диаметров целевых поражений, используя для сравнения сумму диаметров на исходном уровне, в ответ на лечение, как определено в руководстве RECIST v1.1.

*"*PD-L1-*положительный"* рак, включая *"*PD-L1-*положительное"* раковое заболевание, представляет собой заболевание, включающее клетки, которые имеют PD-L1, присутствующий на их поверхности. Термин "PD-L1-*положительный*" также относится к раку, который продуцирует достаточные уровни PD-L1 на поверхности его клеток, таким образом, анти-PD-L1 антитело имеет терапевтический эффект, опосредованный связыванием указанного анти-PD-L1 антитела с PD-L1.

Термин "*фармацевтически приемлемый адъювант*" относится к любому и всем веществам, которые усиливают иммунный ответ организма на антиген. Неограничивающими примерами фармацевтически приемлемых адъювантов являются: квасцы, неполный адъювант Фрейнда, MF59, синтетические аналоги двухцепочечной РНК, такие как поли(I:C), бактериальный липополисахарид, бактериальный флагеллин, имидазолхинолины, олигодезоксинуклеотиды, содержащие специфические CpG мотивы, фрагменты бактериальных клеточных стенок, такие как мурамил дипептид и Quil-A®.

В контексте настоящей заявки термин "*фармацевтически приемлемый носитель*" или "*фармацевтически приемлемый разбавитель*" означает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты, совместимые с фармацевтическим введением. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов при используемых дозировках и концентрациях и, без ограничения объема настоящего изобретения, включают: дополнительные буферные агенты; консерванты; сорастворители; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; хелатообразующие агенты, такие как EDTA; комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы); биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэфиры; солеобразующие противоионы, такие как натрий, многоатомные сахарные спирты; аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота и треонин; органические сахара или сахарные спирты, такие как лактит, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибит, миоинизитоза, миоинизит, галактоза, галактит, глицерин, циклитолы (например, инозит), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстановители, такие как мочевина, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, [альфа]-монотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; и гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон. Другие фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы, такие как вещества, описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980), также могут быть включены в фармацевтическую композицию, описанную в настоящей заявке, при условии, что они не оказывают вредного влияния на желательные характеристики фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции, включающие Debio 1143, предпочтительно включают крахмал 1500 (ссылка на стандарт качества: Ph. Eur. 01/2010: 1267) в качестве фармацевтически приемлемого эксципиента.

"*Терапия на основе платины*" относится к любой терапии, которая включает использование средств на основе платины, таких как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, для лечения рака. Средства на основе платины представляют собой алкилирующие средства, которые ковалентно связываются с ДНК и сшивают нити ДНК, что приводит к ингибированию синтеза и функции, а также ингибированию транскрипции ДНК. Комбинации химиотерапии на основе платины продемонстрировали улучшения по сравнению с терапией одним средством при прогрессирующем NSCLC (см. Dubey & Schiller, 2004. Hematol Oncol Clin N Am. 18:101-114). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины представляет собой двухкомпонентную химиотерапию на основе платины (Du & Morgensztern, 2015. Cancer J. 21 (5):366-370). В соответствии с существующими рекомендациями, стратегия лечения

первой линии прогрессирующего NSCLC должна учитывать возраст, гистологию, молекулярную патологию, сопутствующие заболевания и общее состояние пациентов, а также двухкомпонентную химиотерапию на основе платины (PT-DC) в качестве стандартного лечения первой линии для таких субъектов, особенно тех, у которых отсутствуют мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (Hu et al., 2016. Medicine (Baltimore). 95(28):e4183).

Термин "*цикл терапии на основе платины*" относится к курсу лечения, который повторяется по регулярной схеме с промежуточными периодами отдыха. Например, один цикл лечения включает лечение в течение одной недели, после чего следуют три недели отдыха.

"*Прогрессирующее заболевание*" или "*заболевание, которое прогрессировало*" относится к появлению еще одного нового поражения или опухоли и/или явное прогрессирование существующих нецелевых поражений, предпочтительно, как определено в руководстве RECIST v1.1. Прогрессирующее заболевание или заболевание, которое прогрессировало, также может относиться к росту опухоли больше чем на 20 процентов с момента начала лечения либо в результате увеличения массы, либо распространения опухоли.

"Выживаемость без прогрессирования" (PFS) относится к времени от регистрации до прогрессирования заболевания или смерти. PFS обычно измеряют с использованием метода Каплана-Мейера и критериев оценки ответа в солидных опухолях (RECIST) 1.1. Как правило, выживаемость без прогрессирования заболевания относится к ситуации, когда пациент остается живым без ухудшения ракового состояния.

Термин "RECIST" означает критерии оценки ответа в солидных опухолях. RECIST руководство, критерии или стандарт описывает стандартный подход к измерению и определениям солидных опухолей для объективной оценки изменения размера опухоли для применения в клинических испытаниях для взрослых и педиатрических пациентов, страдающих раком. RECIST v1.1 означает версию 1.1 последней редакции руководства RECIST, и она опубликована в European Journal of Cancers 45 (2009) 228-247.

Термин "*положительно реагировать*" обычно означает благоприятное состояние, вызываемое у субъекта. Что касается лечения рака, термин относится к обеспечению терапевтического эффекта для субъекта. Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить несколькими способами (см. Weber, 2009. J Nucl Med. 50 Suppl 1:1S-10S). Например, ингибирование роста опухоли, экспрессию молекулярных маркеров, экспрессию сывороточных маркеров и методы молекулярной визуализации можно использовать для оценки терапевтической эффективности противораковой терапии. Что касается ингибирования роста опухоли, в соответствии со стандартами NCI, T/C $\leq$ 42% является минимальным уровнем противоопухолевой активности. T/C <10% считается высоким уровнем противоопухолевой активности, где T/C (%) = средний объем опухоли при лечении/средний объем опухоли контроля $\times$ 100. Положительный ответ можно оценить, например, на основании увеличения выживаемости без прогрессирования

заболевания (PFS), выживаемости без заболевания (DFS) или общей выживаемости (OS), полного ответа (CR), частичного ответа (PR) или, в некоторых случаях, стабильного заболевания (SD), уменьшения прогрессирующего заболевания (PD), уменьшения времени до прогрессирования (TTP) или любой их комбинации.

"*Стабильное заболевание*" относится к заболеванию без прогрессирования или рецидива, предпочтительно, как определено в рекомендации RECIST v1.1. При стабильном заболевании не наблюдается ни достаточного сокращения опухоли, которое можно было бы квалифицировать как частичный ответ, ни достаточного увеличения опухоли, которое можно было бы квалифицировать как прогрессирующее заболевание.

Термин "*терапевтически эффективное количество*" относится к количеству Debio 1143 и/или антитела или его антиген-связывающего фрагмента, которое обладает терапевтическим эффектом и которое способно лечить рак. В случае рака, например, прогрессирующей солидной злокачественной опухоли, терапевтически эффективное количество лекарственного средства может уменьшить количество раковых клеток; уменьшить размер опухоли или опухолевую нагрузку; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и, в определенном варианте осуществления, останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и, в определенном варианте осуществления, останавливать) метастазирование опухоли; ингибировать до некоторой степени рост опухоли; облегчить до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком; и/или приводить к благоприятному ответу, такому как увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без заболевания (DFS) или общей выживаемости (OS), полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или, в некоторых случаях, стабильное заболевание (SD), уменьшение прогрессирования заболевания (PD), уменьшение времени до прогрессирования (TTP) или любой их комбинации. В той степени, в которой лекарственное средство может предотвращать рост и/или убивать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. "*Профилактически эффективное количество*" относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата. Обычно, но не обязательно, поскольку профилактическую дозу используют для субъектов до заболевания или на более ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество будет меньше терапевтически эффективного количества.

"*Время до прогрессирования опухоли*" (TTP) определяется как время от регистрации до прогрессирования заболевания. TTP обычно измеряется с использованием критериев RECIST v1.1

Такие термины, как "*осуществление лечения*" или "*лечение*" или "*лечить*" или "*облегчение*" или "*облегчать*" относятся к терапевтическим мерам, которые лечат, замедляют, уменьшают симптомы и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или расстройства. Таким образом, нуждающиеся в лечении, включают тех, у кого уже диагностировано или есть подозрение

на наличие расстройства. Альтернативно, термины "*лечение*" или "*терапия*" в контексте настоящей заявки относятся к набору гигиенических, фармакологических, хирургических и/или физических средств, используемых для излечения и/или облегчения заболевания и/или симптомов с целью устранения проблемы со здоровьем. Термины "*лечение*" и "*терапия*" включают профилактические и лечебные методы, поскольку оба они направлены на поддержание и/или восстановление здоровья человека или животного. Независимо от происхождения симптомов, заболевания и недееспособности, введение подходящего лекарственного средства для облегчения и/или лечения проблемы со здоровьем должно интерпретироваться как форма лечения или терапии в контексте настоящей заявки.

"*Стандартная лекарственная форма*" в контексте настоящей заявки относится к физически дискретной единице терапевтической композиции, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. Однако должно быть понятно, что общее ежедневное использование композиций по настоящему изобретению будет решаться лечащим врачом в рамках здравого медицинского заключения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, подвергаемое лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого активного вещества; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения и скорость экскреции конкретного используемого активного вещества; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные терапии, используемые в комбинации или одновременно с используемым конкретным соединением(соединениями), и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

"*Вариабельная область*" или "*вариабельный домен*" антитела относится к амино-концевым доменам тяжелой или легкой цепи антитела. Вариабельные домены тяжелой цепи и легкой цепи могут обозначаться как "V_H" и "V_L", соответственно. Эти домены обычно являются наиболее вариабельными частями антитела (по сравнению с другими антителами того же класса) и содержат антиген-связывающие сайты.

PFS, DFS и OS можно измерить с использованием стандартов, установленных Национальным институтом рака и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для утверждения новых лекарственных средств. Johnson et al., (2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404-1411.

Способы применения и фармацевтические композиции

Настоящее изобретение обеспечивает комбинированный продукт, включающий Debio 1143 и анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент, для применения в способе лечения рака.

Настоящее изобретение также обеспечивает композицию, включающую Debio 1143, для применения в способе лечения рака, включающем введение анти-PD-L1 антитела или его антиген-связывающего фрагмента. Альтернативно, настоящее изобретение обеспечивает анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент

для применения в способе лечения рака, включающем введение Debio 1143.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы введения комбинированного продукта, включающего Debio 1143 и анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способы введения Debio 1143 и анти-PD-L1 антитела или его антиген-связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления представлен способ для лечения пациента-человека, страдающего раком, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Debio 1143 и терапевтически эффективного количества анти-PD-L1 антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой анти-PD-L1 IgG1 антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 IgG1 антитело представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления способ для лечения рака представляет собой способ для лечения пациента-человека, страдающего раком, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Debio 1143 и терапевтически эффективного количества анти-PD-L1 антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой анти-PD-L1 IgG1 антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 IgG1 антитело представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет от около 75 до около 250 мг в день. Предпочтительно, терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет около 75-100, 75-125, 75-150, 75-175, 75-200, 75-225, 100-125, 100-150, 100-175, 100-200, 100-225, 125-150, 125-175, 125-200, 125-225, 150-175, 150-200, 150-225, 175-200, 175-225 или 200-225 мг в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет около 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 или 250 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят в форме капсулы или в форме таблетки. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят перорально в виде капсулы, содержащей 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 или 250 мг Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят перорально в виде таблетки, содержащей 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225 или 250 мг Debio 1143.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Debio 1143 вводят в виде одной дозы один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Debio 1143 делят на несколько доз, которые вводят в виде дробных доз два, три или четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят ежедневно в течение 10 последовательных дней. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят один раз в день в течение 10 последовательных дней. В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий введение Debio 1143 в течение 10 последовательных дней, с последующим перерывом введения Debio 1143 в течение 4

последовательных дней.

В одном варианте осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой моноклональное антитело. В одном варианте осуществления анти-PD-L1 антитело проявляет антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC). В одном варианте осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой человеческое или гуманизированное антитело. В различных вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело характеризуется комбинацией одного или нескольких из описанных выше признаков, определенных выше.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой анти-PD-L1 IgG антитело. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 IgG антитело выбрано из группы, состоящей из авелумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и CX-072 (CytomX Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой авелумаб (поставляемый на рынок в США под торговым названием Bavencio®). Авелумаб раскрыт в международной патентной публикации № WO 2013/079174, раскрытие которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Авелумаб (ранее обозначаемый MSB0010718C) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело изотипа G1 иммуноглобулина (Ig) (см. например, WO 2013/079174). Авелумаб селективно связывается с PD-L1 и конкурентно блокирует его взаимодействие с PD-1. Механизмы действия основаны на ингибировании взаимодействия PD-1/PD-L1 и на основанной на природных киллерах (NK) ADCC (см., например, Boyerinas et al., 2015. Cancer Immunol Res. 3:1148). По сравнению с анти-PD-1 антителами, которые нацелены на Т-клетки, авелумаб нацеливается на опухолевые клетки, и, следовательно, ожидается, что он будет иметь меньше побочных эффектов, включая более низкий риск аутоиммунных проблем безопасности, поскольку блокада PD-L1 оставляет PD-L2/PD-1 путь интактным для промотирования периферической самотолерантности (см. например, Latchman et al., 2001. Nat Immunol. 2(3): 261).

В некоторых вариантах осуществления в способах вводят терапевтически эффективное количество анти-PD-L1 антитела (например, авелумаба) или его антиген-связывающего фрагмента. Терапевтически эффективное количество является достаточным для лечения одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства, связанного с PD-L1 и IAP, соответственно. В некоторых вариантах осуществления, в которых используется анти-PD-L1 антитело в комбинированной терапии, схема введения будет включать введение анти-PD-L1 антитела при дозе около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг с интервалами около 14 дней (± 2 дня) или около 21 дня (± 2 дня) или около 30 дней (± 2 дня) в течение всего курса лечения. В других вариантах осуществления, в которых используется анти-PD-L1 антитело в комбинированной терапии, схема введения будет включать введение анти-PD-L1 антитела при дозе от около 0,005 мг/кг до около 10 мг/кг, с повышением дозы для индивидуальных пациентов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество анти-PD-L1 антитела (например, авелумаба) или его антиген-

связывающего фрагмента составляет около 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело (например, авелумаб), его антиген-связывающий фрагмент вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело представляет собой авелумаб, и терапевтически эффективное количество авелумаба составляет около 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело вводят внутривенно в течение 50-80 минут при дозе около 10 мг/кг массы тела раз в две недели. В более предпочтительном варианте осуществления доза авелумаба будет представлять собой дозу 10 мг/кг массы тела, вводимую в виде 1-часовой внутривенной инфузии раз в 2 недели (Q2W). Учитывая то, что в разных медицинских центрах используют разные инфузионные насосы, допускается временное окно минус 10 минут и плюс 20 минут. Фармакокинетические исследования продемонстрировали, что 10 мг/кг доза авелумаба достигает отличной занятости рецепторов с предсказуемым фармакокинетическим профилем (см. например, Heery et al., 2015. Proc ASCO Annual Meeting: abstract 3055). Эта доза хорошо переносима, и наблюдались признаки противоопухолевой активности, включая продолжительные ответы. Авелумаб можно вводить вплоть до 3 дней до или после запланированного дня введения каждого цикла по причинам адвинистративного характера.

В некоторых вариантах осуществления способ также включает введение антигистамина (анти-H1) и ацетаминофена пациенту до введения анти-PD-L1 антитела или его антиген-связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) и ацетаминофен вводят пациенту за примерно 30-60 минут до введения анти-PD-L1 антитела или его антиген-связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений анти-PD-L1 антитела или его антиген-связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) представляет собой дифенгидрамин. В некоторых вариантах осуществления в способе вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

В различных вариантах осуществления способ по изобретению используется в качестве первой, второй, третьей или последующей линии лечения. Линия лечения относится к месту в порядке лечения с использованием различных лекарственных средств или других терапий, принимаемых пациентом. Режимы терапии первой линии представляют собой лечение, назначаемое в первую очередь, тогда как терапия второй или третьей линии назначается после терапии первой линии или после терапии второй линии, соответственно. Таким образом, терапия первой линии является первым лечением заболевания или состояния. У больных раком терапия первой линии, иногда называемая первичной терапией или первичным лечением, может представлять собой хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию этих методов лечения.

Как правило, пациенту назначают последующий режим химиотерапии (терапия второй или третьей линии) либо потому, что пациент не показал положительного клинического результата, либо показал субклинический ответ на терапию первой или второй линии, либо показал положительный клинический ответ, но позже произошел рецидив, иногда с заболеванием, теперь резистентным к применяемой ранее терапии, которая вызвала более ранний положительный ответ.

Безопасность и клиническая польза, предлагаемая терапевтической комбинацией по изобретению, гарантируют условия первой линии для больных раком. В частности, комбинация может стать новым стандартным лечением для пациентов, страдающих раком. В другом варианте осуществления изобретения терапевтическую комбинацию по изобретению применяют в более поздней линии лечения, в частности второй или последующей линии лечения рака. Не существует ограничений предшествующего количества терапий, при условии, что субъект прошел по меньшей мере один цикл предшествующей терапии рака. Цикл предшествующей терапии рака относится к определенной схеме/фазе лечения субъекта, например, одним или несколькими иммунотерапевтическими средствами (например, анти-PD-L1 антителом), химиотерапевтическими средствами, лучевой терапией или химиолучевой терапией, и такие предыдущие лечения субъекта были неудачными, и они были либо завершены, либо прекращены досрочно. Одной из причин может быть то, что рак был резистентным к предшествующей терапии. Добавление Debio 1143 будет подавлять этот механизм резистентности и восстановит эффект иммунотерапии. Группа пациентов с резистентностью становится излечимой и показывает улучшенные ответы.

Поскольку способ действия Debio 1143 отличается от способа действия анти-PD-L1 антител, вероятность возникновения усиленных побочных эффектов, связанных с иммунитетом (irAE), невелика, хотя оба средства нацелены на иммунную систему. Отсутствие перекрывающихся иммунных признаков в неклинических данных или в опубликованных клинических результатах снижает риск того, что комбинированная терапия по изобретению будет демонстрировать усиление побочных эффектов по сравнению с тем, что обычно наблюдают в классе средств, направленно действующих на PD-L1. Считается, что выявленные и потенциальные риски для анти-PD-L1 антитела по изобретению, предпочтительно авелумаба, и для Debio 1143 по изобретению, в каждом случае как отдельного средства, также представляют потенциальные риски для комбинированного лечения.

Существующее стандартное лечение (SoC) для лечения раковых пациентов часто включает введение токсичных и старых химиотерапевтических режимов. SoC связан с высокими рисками сильных побочных эффектов, которые могут влиять на качество жизни (таких как вторичный рак). Профиль токсичности комбинации анти-PD-L1 антитела/Debio 1143, по всей видимости, будет намного лучше, чем у SoC химиотерапии. В одном варианте осуществления комбинаци анти-PD-L1 антитело/Debio 1143 может быть такой же эффективной и лучше переносимой, чем SoC химиотерапия, у пациентов, страдающих

раком, резистентным к моно- и/или поли-химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба. В некоторых вариантах осуществления пациент с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого ранее получал терапию на основе платины для лечения немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 представлен в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143 в течение 10 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий:

(a) введение Debio 1143 в течение 10 последовательных дней; и

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение 4 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает введение Debio 1143 в течение 10 последовательных дней, с последующим перерывом в течение 4 последовательных дней, когда Debio 1143 не вводят.

Debio 1143 более эффективен в комбинированных терапиях при более частом введении (см. Пример 3). Таким образом, введение Debio 1143 в течение 10 последовательных дней должно быть более эффективным, чем менее частое введение Debio 1143, например один раз или два раза в неделю. Кроме того, четыре последовательных дня, в течение которых Debio 1143 не вводят, следуют за десятью последовательными днями лечения, чтобы убедиться, что пациент может восстановиться от лечения.

В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антигистамина (анти-H1) и ацетаминофена пациенту до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) представляет собой дифенгидрамин. В некоторых вариантах осуществления вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения, включающие 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней; и

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления авелумаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления способ также включает введение антигистамина (анти-H1) и ацетаминофена пациенту до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) представляет собой дифенгидрамин. В некоторых вариантах осуществления вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал терапию на основе платины для лечения немелкоклеточного рака легкого.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10

последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

Следуя описанному выше протоколу лечения, достигалось эффективное лечение NSCLC (см. Пример 6).

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого после терапии на основе платины, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 10% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 10% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным

раком легкого ранее получал терапию на основе платины для лечения немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 представлен в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143 в течение 10 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла;

где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 10% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого после терапии на основе платины, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла;

где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 10% по сравнению с размером поражения до начала

способа лечения. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 20% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 20% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого ранее получал терапию на основе платины для лечения немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 представлен в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143 в течение 10 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла;

где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 20% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак

легкого после терапии на основе платины, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла;

где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 20% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 30% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 30% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого ранее получал терапию на основе платины для лечения немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 представлен в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143 в течение 10 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего немелкоклеточный рак легкого, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла;

где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 30% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого после терапии на основе платины, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла;

где способ лечения приводит к уменьшению размера связанного с раком поражения по меньшей мере на 30% по сравнению с размером поражения до начала способа лечения. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего рак мочевого пузыря, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический рак мочевого пузыря, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациент с

прогрессирующим или метастатическим раком мочевого пузыря ранее получал терапию на основе платины для лечения рака мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 представлен в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143 в течение 10 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего рак мочевого пузыря, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический рак мочевого пузыря после терапии на основе платины, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего меланому кожи, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-

человека, имеющего прогрессирующую или метастатическую меланому кожи, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба. В некоторых вариантах осуществления пациент с прогрессирующей или метастатической меланомой кожи ранее получал терапию на основе платины для лечения меланомы кожи. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 представлен в форме капсулы. В некоторых вариантах осуществления пациенту перорально вводят Debio 1143 в течение 10 последовательных дней.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего меланому кожи, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующую или метастатическую меланому кожи после терапии на основе платины, включающие введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления Debio 1143 вводят в форме капсулы.

В некоторых вариантах осуществления, в дополнение к введению Debio 1143 и анти-PD-L1 антитела (например, авелумаба) или его антиген-связывающего фрагмента,

способ лечения также включает введение пациенту антигистамина (анти-H1) (например, дифенгидрамина) и/или ацетаминофена. В некоторых вариантах осуществления способ также включает введение антигистамина (анти-H1) пациенту до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления способ также включает введение пациенту ацетаминофена до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления способ также включает введение пациенту антигистамина (анти-H1) и ацетаминофена до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба. В некоторых вариантах осуществления антигистамин (анти-H1) представляет собой дифенгидрамин. В некоторых вариантах осуществления вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Debio 1143 вводят в виде одной дозы один раз в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Debio 1143 делят на несколько доз, которые вводят в виде дробных доз два, три или четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины включала введение одного или нескольких средств на основе платины, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина. В некоторых вариантах осуществления пациент имел рецидив или прогрессирование после введения ему терапии на основе платины, но до введения ему Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее прошел по меньшей мере один цикл терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее прошел по меньшей мере два, три, четыре, пять или шесть циклов терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины была остановлена после по меньшей мере одного цикла из-за прогрессирования заболевания несмотря на терапию на основе платины. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины была остановлена после по меньшей мере одного цикла из-за токсичности, где токсичность связана с терапией на основе платины.

В одном варианте осуществления рак идентифицирован как PD-L1-положительное раковое заболевание. Фармакодинамические анализы показывают, что экспрессия PD-L1 опухолью может указывать на эффективность лечения. В соответствии с изобретением, рак предпочтительно считается PD-L1-положительным, если от по меньшей мере от 0,1% до по меньшей мере 10% клеток рака имеют PD-L1, присутствующий на их клеточной поверхности, более предпочтительно от по меньшей мере 0,5% до 5%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1%.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Debio 1143 и анти-PD-L1 антитела (например, авелумаба) или его антиген-связывающего фрагмента вводят пациенту с повышенным уровнем экспрессии PD-L1. В некоторых

вариантах осуществления уровень экспрессии PD-L1 измеряют иммуногистохимическим (IHC) методом. Иммуногистохимический анализ с первичными анти-PD-L1 антителами можно осуществить на серийных срезах фиксированных формалином и включенных в парафин образцов от пациентов, принимавших анти-PD-L1 антитело, такое как авелумаб, и Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1% клеток демонстрируют экспрессию PD-L1. Предпочтительно по меньшей мере 1% раковых клеток демонстрируют экспрессию PD-L1.

Настоящее раскрытие также обеспечивает набор для определения, является ли комбинация по изобретению подходящей для терапевтического лечения рака у пациента, включающий средства для определения уровня белка PD-L1 или уровня экспрессии его РНК в образце, взятом у пациента, и инструкции по применению. В другом аспекте набор также включает авелумаб для иммунотерапии или Debio 1143. В одном аспекте изобретения определение высокого уровня PD-L1 указывает на повышенную PFS или OS, когда пациента лечат терапевтической комбинацией по изобретению. В одном варианте осуществления набора средства для определения уровня PD-L1 пептида представляют собой антитела, которые специфически связываются с PD-L1, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт представляет собой фармацевтический комбинированный продукт и также включает фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент и/или адъювант. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент и/или Debio 1143 включены в одну или несколько фармацевтических композиций, также включающих фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент и/или адъювант.

В одном варианте осуществления авелумаб представляет собой стерильный прозрачный и бесцветный раствор, предназначенный для внутривенного введения. Содержимое флаконов с авелумабом является апирогенным и не содержит бактериостатических консервантов. Авелумаб формулируют в виде 20 мг/мл раствора, и он поставляется в одноразовых стеклянных флаконах, закупоренных резиновой пробкой и герметизированных алюминий-полипропиленовым предохранительным колпачком. Для целей введения авелумаб нужно разбавить 0,9% хлоридом натрия (физиологический раствор). Для введения используют трубки с встроенным 0,2-микронным фильтром с низким связыванием белков, изготовленным из полиэфирсульфона (PES).

В некоторых вариантах осуществления этот способ лечения приводит к уменьшению, по шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG-PS), по меньшей мере на одну степень по сравнению с ECOG-PS оценкой до начала способа лечения, если степень до начала способа лечения 4 или менее, предпочтительно 2 или менее. Критерии ответа по шкале ECOG-PS хорошо известны в данной области (см. Oken et al., 1982. Am J Clin Oncol. 5(6):649-55).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения приводит к уменьшению размера поражения, связанного с раком, по сравнению с размером поражения до начала

способа лечения. В некоторых вариантах осуществления способ лечения приводит к уменьшению по меньшей мере на 10, 20 или 30% размера поражения, связанного с раком, по сравнению с размером поражения до начала способа лечения. Размер поражения у пациента можно определить с использованием компьютерной томографии (КТ).

Еще в одном аспекте анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 вводят последовательно в любом порядке или по существу одновременно. В некоторых вариантах осуществления комбинированный режим включает следующие стадии: (a) под руководством или контролем лечащего врача субъект принимает PD-L1 антитело до первого приема Debio 1143; и (b) под руководством или контролем лечащего врача субъект принимает Debio 1143. В некоторых вариантах осуществления комбинированный режим включает следующие стадии: (a) под руководством или контролем лечащего врача субъект принимает Debio 1143 до первого приема PD-L1 антитела; и (b) под руководством или контролем лечащего врача субъект принимает PD-L1 антитело. В некоторых вариантах осуществления комбинированный режим включает следующие стадии: (a) предписание, что субъект должен самостоятельно вводить, и контроль за тем, что субъект самостоятельно вводит PD-L1 антитело до первого введения Debio 1143; и (b) введение Debio 1143 субъекту. В некоторых вариантах осуществления комбинированный режим включает следующие стадии: (a) предписание, что субъект должен самостоятельно вводить, и контроль за тем, что субъект самостоятельно вводит, Debio 1143 до первого введения PD-L1 антитела; и (b) введение PD-L1 антитела субъекту. В некоторых вариантах осуществления комбинированный режим включает, после того, как субъект получил PD-L1 антитело до первого введения Debio 1143, введение Debio 1143 субъекту. В некоторых вариантах осуществления комбинированный режим включает, после того, как субъект получил Debio 1143 до первого введения анти-PD-L1 антитела, введение анти-PD-L1 антитела субъекту.

Также в настоящей заявке представлено анти-PD-L1 антитело для применения в качестве лекарственного средства в комбинации с Debio 1143. Подобным образом, представлен Debio 1143 для применения в качестве лекарственного средства в комбинации с анти-PD-L1 антителом. Также представлено анти-PD-L1 антитело для применения в лечени рака в комбинации с Debio 1143. Подобным образом, представлен Debio 1143 для применения в лечени рака в комбинации с анти-PD-L1 антителом. Также представлен комбинированный продукт, включающий анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 для применения в качестве лекарственного средства. Также представлено применение комбинированного продукта для получения лекарственного средства для лечения рака, включающего анти-PD-L1 антитело и Debio 1143. Указанные выше комбинации и комбинированные продукты представлены в одной или отдельных стандартных лекарственных формах.

Еще в одном аспекте изобретение относится к набору, включающему анти-PD-L1 антитело и листок-вкладыш в упаковке, включающий инструкции по применению анти-PD-L1 антитела в комбинации с Debio 1143 для лечения или замедления прогрессирования

рака у субъекта. Также представлен набор, включающий Debio 1143 и листок-вкладыш в упаковке, включающий инструкции по применению Debio 1143 в комбинации с анти-PD-L1 антителом для лечения или замедления прогрессирования рака у субъекта. Также представлен набор, включающий анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 и листок-вкладыш в упаковке, включающий инструкции по применению анти-PD-L1 антитела и Debio 1143 для лечения или замедления прогрессирования рака у субъекта. Набор может включать первый контейнер, второй контейнер и листок-вкладыш в упаковке, где первый контейнер включает по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, включающую анти-PD-L1 антитело, второй контейнер включает по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, включающую Debio 1143, и листок-вкладыш в упаковке включает инструкции по лечению рака у субъекта с использованием этих лекарственных средств. Первый и второй контейнеры могут иметь одинаковую или разную форму (например, флаконы, шприцы и бутыли) и/или могут быть выполнены из одинакового или разного материала (например, пластик или стекло). Набор также может включать другие вещества, которые могут быть полезны для введения лекарственных средств, такие как разбавители, наполнители, инфузионные мешки и капельницы, иглы и шприцы. Инструкции могут указывать, что лекарственные средства предназначены для применения в лечении субъекта, имеющего рак, который имеет положительные тесты на экспрессию PD-L1.

Анти-PD-L1 антитела

Термин "*антитело*" включает интактные молекулы. Константные области антитела могут быть изменены, например мутированы, для модификации свойств антитела (например, для увеличения или уменьшения одного или нескольких из следующих: связывание Fc рецептора, гликозилирование антитела, количество цистеиновых остатков, функция эффекторных клеток или функция комплемента).

Молекулы антител также могут представлять собой однодоменные антитела. Однодоменные антитела могут включать антитела, в которых определяющие комплементарность области являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, но не ограничиваются этим, антитела из тяжелых цепей, антитела естественным образом лишенные легких цепей, однодоменные антитела, происходящие из традиционных 4-цепочечных антител, сконструированные антитела и однодоменные каркасы, отличные от тех, которые происходят из антител. Однодоменные антитела могут представлять собой любые известные из уровня техники или любые будущие однодоменные антитела. Однодоменные антитела могут происходить из любого вида, включая, но не ограничиваясь этим, мышь, человека, верблюда, ламу, рыб, акулу, козу, кролика и крупный рогатый скот. В соответствии с еще одним аспектом изобретения, однодоменное антитело представляет собой природное однодоменное антитело, известное как антитело из тяжелых цепей, не содержащее легких цепей. Такие однодоменные антитела раскрыты, например, в WO 9404678. Для ясности, этот вариабельный домен, происходящий из антитела из тяжелых цепей, естественным образом лишенного легкой цепи, известен в настоящей заявке как VHH или нанотело, чтобы отличить его от

обычного VH четырехцепочечных иммуноглобулинов. Такая молекула VHH может быть получена из антител, вырабатываемых у вида верблюдовых, например, у верблюда, ламы, дромадера, альпаки и гуанако. Другие виды, помимо верблюдовых, могут продуцировать антитела из тяжелых цепей, естественно лишенных легких цепей; такие VHH охватываются объемом изобретения.

VH и VL области можно подразделить на области гипервариабельности, называемые "*определяющими комплементарность областями*" (CDR), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми "*каркасными областями*" (FR или FW).

Протяженность каркасной области и CDRs точно определена различными методами (см., Kabat et al., 1991. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242; Chothia et al., 1987. J Mol Biol. 196:901-917; и AbM определение, используемое программой моделирования антител Oxford Molecular's AbM). Общее описание см., например, в Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR можно определить с использованием любой из различных хорошо известных схем, включая описанные Kabat et al., 1991. “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (система нумерации “*Кабата*”), Al-Lazikani et al., 1997. JMB. 273:927-948 (система нумерации “*Чотиа*”). В контексте настоящей заявки, CDR, определенные в соответствии с системой нумерации “*Чотиа*”, также иногда указываются как “*гипервариабельные петли*”.

Термины "*моноклональное антитело*" в контексте настоящей заявки относится к препарату из молекул антител одной молекулярной композиции. Композиция моноклональных антител демонстрирует единую специфичность и аффинность связывания в отношении конкретного эпитопа. Моноклональное антитело можно получить с использованием гибридомной технологии или способами, которые не используют гибридомную технологию (например, рекомбинантными способами).

Антитело или его антиген-связывающий фрагмент может представлять собой поликлональное или моноклональное антитело. В других вариантах осуществления антитело может быть рекомбинантно получено, например, получено методом фагового дисплея или комбинаторными методами. Предпочтительно, антитело или его антиген-связывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или его антиген-связывающий фрагмент.

Методы фагового дисплея и комбинаторные методы для получения антител известны из уровня техники (как описано, например, в следующих документах: Ladner et al. Патент США № 5223409; Kang et al. Международная публикация № WO 92/18619; Dower et al. Международная публикация № WO 91/17271; Winter et al. Международная публикация WO 92/20791; Markland et al. Международная публикация № WO 92/15679;

Breitling et al. Международная публикация WO 93/01288; McCafferty et al. Международная публикация № WO 92/01047; Garrard et al. Международная публикация № WO 92/09690; Ladner et al. Международная публикация № WO 90/02809; Fuchs et al. 1991. Bio/Technology. 9:1370-1372; Hay et al., 1992. Hum Antibod Hybridomas. 3:81-85; Huse et al., 1989. Science. 246:1275-1281; Griffths et al., 1993. EMBO J. 12:725-734; Hawkins et al., 1992. J Mol Biol. 226:889-896; Clackson et al., 1991. Nature. 352:624-628; Gram et al., 1992. PNAS. 89:3576-3580; Garrad et al., 1991. Bio/Technology. 9:1373-1377; Hoogenboom et al., 1991. Nuc Acid Res. 19:4133-4137; и Barbas et al., 1991. PNAS. 88:7978-7982, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки).

В одном варианте осуществления антитело представляет собой полностью человеческое антитело (например, антитело, полученное в организме мыши, генно-модифицированной для продукции антитела из последовательности человеческого иммуноглобулина), или нечеловеческое антитело, например, антитело грызуна (мыши или грысы), козла, примата (например, обезьяны), верблюда. Предпочтительно, нечеловеческое антитело представляет собой антитело грызуна (мышиное или крысиное антитело). Способы получения антител грызунов известны из уровня техники.

Человеческие моноклональные антитела можно получить с использованием трансгенных мышей, несущих гены иммуноглобулинов человека, а не мышиной системы. Спленоциты от этих трансгенных мышей, иммунизированных антигеном, представляющим интерес, используют для получения гибридом, которые секретируют человеческие mAb с специфической аффинностью в отношении эпитопов из человеческого белка (см., например, Wood et al. Международная заявка WO 91/00906, Kucherlapati et al. PCT публикация WO 91/10741; Lonberg et al. Международная заявка WO 92/03918; Kay et al. Международная заявка 92/03917; Lonberg, et al., 1994. Nature. 368:856-859; Green, et al., 1994. Nature Genet. 7:13-21; Morrison et al., 1994 Proc Natl Acad Sci USA. 81:6851-6855; Bruggeman et al., 1993. Year Immunol. 7:33-40; Tuaillon et al., 1993. PNAS. 90:3720-3724; Bruggeman et al., 1991. Eur J Immunol. 21:1323-1326).

Антитело может представлять собой такое, в котором вариабельная область или ее часть, например CDRs, образованы в организме, отличном от человека, например, в организме крысы или мыши. Химерные, CDR-привитые и гуманизированные антитела охватываются объемом настоящего изобретения. Антитела, образованные в организме, отличном от человека, например, в организме крысы или мыши, и затем модифицированные, например в вариабельной каркасной или константной области, для уменьшения антигенности у человека, охватываются объемом настоящего изобретения.

Химерные антитела можно получить с использованием технологии рекомбинантной ДНК, известной в данной области (см. Robinson et al., Международная патентная публикация PCT/US86/02269; Akira, et al., Европейская патентная заявка № 184187; Taniguchi, M., Европейская патентная заявка № 171496; Morrison et al., Европейская патентная заявка № 173494; Neuberger et al., Международная заявка WO 86/01533; Cabilly et al. Патент США № 4816567; Cabilly et al., Европейская патентная

заявка № 125023; Better et al., 1988. Science. 240:1041-1043; Liu et al., 1987. PNAS. 84:3439-3443; Liu et al., 1987. J Immunol. 139:3521-3526; Sun et al., 1987. PNAS. 84:214-218; Nishimura et al., 1987. Canc Res. 47:999-1005; Wood et al., 1985. Nature. 314:446-449; и Shaw et al., 1988. J Natl Cancer Inst. 80:1553-1559).

Гуманизированное или CDR-привитое антитело будет иметь по меньшей мере одну или две, но, как правило, все три реципиентных CDR (тяжелой и/или легкой цепей иммуноглобулина), замененных донорной CDR. Антитело может включать заменену по меньшей мере частью нечеловеческой CDR, или только некоторые из CDR могут быть заменены нечеловеческими CDR. Необходимо только заменить количество CDR, необходимое для связывания гуманизированного антитела с анти-PD-L1. Предпочтительно, донором будет антитело грызуна, например антитело крысы или мыши, а реципиентом будет человеческий каркас или человеческий консенсусный каркас. Как правило, иммуноглобулин, обеспечивающий CDR, называется "*донором*", а иммуноглобулин, обеспечивающий каркас, называется "*акцептором*". В одном варианте осуществления донорный иммуноглобулин представляет собой иммуноглобулин нечеловеческого происхождения (например, грызуна). Акцепторный каркас представляет собой природный (например, человеческий) каркас или консенсусный каркас или последовательность, идентичную ему примерно на 85% или больше, предпочтительно на 90%, 95%, 99% или больше.

В контексте настоящей заявки термин "*консенсусная последовательность*" относится к последовательности, образованной из наиболее часто встречающихся аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей (см. например, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)). В семействе белков каждое положение в консенсусной последовательности занято аминокислотой, встречающейся наиболее часто в этом положении в таком семействе. Если две аминокислоты встречаются одинаково часто, любая из них может быть включена в консенсусную последовательность. "*Консенсусный каркас*" относится к каркасной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина.

Антитело может быть гуманизировано способами, известными в данной области (см. например, Morrison, 1985. Science. 229:1202-1207; Oi et al., 1986. BioTechniques. 4:214; Queen et al. US 5,585,089, US 5,693,761 и US 5,693,762, содержание всех этих документов включено в настоящую заявку посредством ссылки).

Гуманизированные или CDR-привитые антитела можно получить путем CDR-прививки или замены CDR, где одна, две или все CDR цепи иммуноглобулина могут быть заменены. См., например, Патент США № 5225539; Jones et al., 1986. Nature. 321:552-525; Verhoeyan et al., 1988. Science. 239:1534; Beidler et al., 1988. J Immunol. 141:4053-4060; Winter US 5,225,539, содержание всех этих документов явным образом включено в настоящую заявку посредством ссылки. Winter описывает способ CDR-прививки, который можно использовать для получения гуманизированных антител по настоящему изобретению (Патентная заявка Великобритании GB 2188638A, поданная 26 марта 1987

года; Winter US 5,225,539), содержание которой явным образом включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Также объемом настоящего изобретения охватываются гуманизированные антитела, в которых определенные аминокислоты были заменены, делетированы или добавлены. Критерии для выбора аминокислот из донора описаны в патенте США № US 5585089, например, колонки 12-16 патента США № 5585089, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки. Другие методы гуманизации антител описаны в Padlan et al. EP 519596 A1, опубликованной 23 декабря 1992 года.

Антитело может представлять собой одноцепочечное антитело. Одноцепочечное антитело (scFV) может быть сконструированным (см., например, Colcher et al., 1999. Ann N Y Acad Sci. 880:263-80; и Reiter, 1996. Clin Cancer Res. 2:245-52). Одноцепочечное антитело может быть димеризовано или мультимеризовано для получения мультивалентных антител, обладающих специфичностями в отношении разных эпитопов одного и того же белка-мишени.

В некоторых других вариантах осуществления антитело имеет константную область тяжелой цепи, выбранную из, например, константных областей тяжелых цепей IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную из, например, (например, человеческих) константных областей тяжелых цепей IgG1, IgG2, IgG3, и IgG4. В другом варианте осуществления антитело имеет константную область легкой цепи, выбранную из, например (например человеческих), константных областей легких цепей каппа или лямбда. Константная область может быть изменена, например мутирована, для модификации свойств антитела (например, для увеличения или уменьшения одного или нескольких из следующих: связывание с Fc рецептором, гликозилирование антитела, количество цистеиновых остатков, функция эффекторных клеток и/или функция комплемента). В одном варианте осуществления антитело обладает эффекторной функцией и может фиксировать комплемент. В других вариантах осуществления антитело не рекрутирует эффекторные клетки не фиксирует комплемент. В другом варианте осуществления антитело обладает пониженной или вообще не обладает способностью к связыванию с Fc рецептором. Например, оно представляет собой изотип или подтип, фрагмент или другой мутант, который не поддерживает связывание с Fc рецептором, например, оно имеет мутировавшую или делетированную область связывания с Fc рецептором.

Способы для изменения константной области антитела известны из уровня техники. Антитела с измененной функцией, например, измененной аффинностью к эффекторному лиганду, такому как FcR на клетке, или C1 компоненту комплемента можно получить путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка в константной части антитела другим остатком (см. например, EP 388151 A1, Патент США № 5624821 и Патент США № 5648260, содержание всех этих документов включено в настоящую заявку посредством ссылки). Может быть описан подобный тип изменений, которые при применении к иммуноглобулинам мыши или других видов могли бы снижать

или элиминировать эти функции.

Антитело может быть дериватизировано или связано с другой функциональной молекулой (например, другим пептидом или белком). В контексте настоящей заявки термин “дериватизированная” молекула антитела означает молекулу, которая была модифицирована. Способы дериватизации включают, но не ограничиваются этим, добавление флуоресцентной группы, радионуклеотида, токсина, фермента или аффинного лиганда, такого как биотин. Соответственно, предполагается, что молекулы антител по изобретению включают дериватизированные и иным образом модифицированные формы антител, описанных в настоящей заявке, включая молекулы иммуноадгезии. Например, молекула антитела может быть функционально связана (посредством химического связывания, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным образом) с одним или несколькими другими молекулярными соединениями, такими как другое антитело (например, биспецифическое антитело или диатело), рентгеноконтрастное средство, цитотоксическое средство, фармацевтическое средство и/или белок или пептид, которые могут опосредовать ассоциацию антитела или части антитела с другой молекулой (такой как коровая область стрептавидина или полигистидиновая метка).

Один тип дериватизированной молекулы антитела получают путем сшивания двух или более антител (одного и того же типа или разных типов, например, для создания биспецифических антител). Подходящие сшивающие агенты включают такие агенты, которые являются гетеробифункциональными, имеющими две отдельно реагирующие группы, разделенные подходящим спейсером (например, м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимидным эфиром), или гомобифункциональными (например, дисукцинимидилсуберат). Такие линкеры доступны от Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

Авелумаб поставляется на рынок под торговым названием Bavencio®. Атезолизумаб поставляется на рынок под торговым названием Tecentriq®. Дурвалумаб поставляется на рынок под торговым названием Imfinzi™. CX-072 в настоящее время находится в стадии клинических испытаний.

Полноразмерная аминокислотная последовательность для PD-L1 представлена в UniProtKB Accession No. Q15116 и в настоящей заявке как SEQ ID NO: 1:

MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFT
CSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVV
RARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVV
GVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQ
WREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL
(SEQ ID NO: 1),

сигнальная последовательность которой представляет собой MQIPQAPWPVVWAVLQLGWR (SEQ ID NO: 2).

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент специфически связывается с эпитопом в SEQ ID NO:

1 или с эпитопом в зрелом варианте SEQ ID NO: 1 (*т.е.* SEQ ID NO: 1 без сигнальной последовательности).

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает вариабельную область легкой цепи (VL) и вариабельную область тяжелой цепи (VH), где указанная VL включает VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3 полипептиды, а VH включает VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3 полипептиды, которые выбраны из группы, состоящей из:

(a) VL-CDR1 представляет собой TGTSSDVGGYNYVS, VL-CDR2 представляет собой DVSNRPS, VL-CDR3 представляет собой SSYTSSSTRV, VH-CDR1 представляет собой SYIMM, VH-CDR2 представляет собой SIYPSGGITFYADTVKG и VH-CDR3 представляет собой IKLGTVTTVDY;

(b) VL-CDR1 представляет собой RASQDVSTAVA, VL-CDR2 представляет собой SASFLYS, VL-CDR3 представляет собой QQYLYHPAT, VH-CDR1 представляет собой GFTFSDSWIH, VH-CDR2 представляет собой AWISPYGGSTYYADSVKG и VH-CDR3 представляет собой RHWPGGFDY; и

(c) VL-CDR1 представляет собой RASQRVSSSYLA, VL-CDR2 представляет собой DASSRAT, VL-CDR3 представляет собой QQYGSLPWT, VH-CDR1 представляет собой RYWMS, VH-CDR2 представляет собой NIKQDGSEKYYVDSVKG и VH-CDR3 представляет собой EGGWFGELAFDY.

Анти-PD-L1 антитела и их антиген-связывающие фрагменты могут включать полипептиды, включающие вариабельные области легкой цепи или вариабельные области тяжелой цепи, описанные в настоящей заявке (*например,* вариабельные области легкой цепи в SEQ ID NO: 24-26 или вариабельные области тяжелой цепи в SEQ ID NO: 21-23). Анти-PD-1 антитела и полипептиды также могут включать как вариабельную область легкой цепи (*например,* вариабельную область легкой цепи в SEQ ID NO: 24-26), так и вариабельную область тяжелой цепи (*например,* вариабельную область тяжелой цепи в SEQ ID NO: 21-23).

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитела и их антиген-связывающие фрагменты могут включать полипептиды, включающие вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 24 или вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитела и их антиген-связывающие фрагменты могут включать полипептиды, включающие легкую цепь SEQ ID NO: 24 и тяжелую цепь SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитела и их антиген-связывающие фрагменты могут включать полипептиды, включающие тяжелую цепь SEQ ID NO: 21, в которой С-концевой лизин (K) отсутствует. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитела и их антиген-связывающие фрагменты могут включать полипептиды, включающие легкую цепь SEQ ID NO: 24 и тяжелую цепь SEQ ID NO: 21, в которой С-концевой лизин (K) отсутствует.

Аминокислотные последовательности некоторых анти-PD-L1 антител

представлены в Таблицах 1-4 ниже:

Таблица 1

Аминокислотные последовательности CDR вариабельных областей тяжелых цепей

Антитело	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
Авелумаб	SYIMM (SEQ ID NO:3)	SIYPSGGITFYADTVKG (SEQ ID NO:4)	IKLGTVTTVDY (SEQ ID NO:5)
Атезолизумаб	GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:6)	AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:7)	RHWPGGFDY (SEQ ID NO:8)
Дурвалумаб	RYWMS (SEQ ID NO:9)	NIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO:10)	EGGWFGELAFDY (SEQ ID NO:11)

Таблица 2

Аминокислотные последовательности CDR вариабельных областей легких цепей

Антитело	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
Авелумаб	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:12)	DVSNRPS (SEQ ID NO:13)	SSYTSSSTRV (SEQ ID NO:14)
Атезолизумаб	RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:15)	SASFLYS (SEQ ID NO:16)	QQYLYHPAT (SEQ ID NO:17)
Дурвалумаб	RASQRVSSSYLA (SEQ ID NO:18)	DASSRAT (SEQ ID NO:19)	QQYGSLPWT (SEQ ID NO:20)

Таблица 3

Полноразмерные аминокислотные последовательности тяжелых цепей

	Аминокислотная последовательность
Авелумаб	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGK GLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:21)

Атезолизумаб	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGK GLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:22)
Дурвалумаб	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGK GLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:23)

Таблица 4

Полноразмерные аминокислотные последовательности легких цепей

	Полноразмерная аминокислотная последовательность
Авелумаб	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:24)
Атезолизумаб	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAP KLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL

	LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 25)
Дурвалумаб	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YGSLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 26)

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи полноразмерной тяжелой и соответствующей полноразмерной легкой цепи, представленных в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает последовательности CDR авелумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 3, 4, 5, 12, 13 и 14), атезолизумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 6, 7, 8, 15, 16 и 17) и дурвалумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 9, 10, 11, 18, 19 и 20) и блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает последовательности CDR авелумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 3, 4, 5, 12, 13 и 14), атезолизумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 6, 7, 8, 15, 16 и 17) и дурвалумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 9, 10, 11, 18, 19, и 20) и блокирует взаимодействие между PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает последовательности CDR авелумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 3, 4, 5, 12, 13 и 14), атезолизумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 6, 7, 8, 15, 16 и 17) и дурвалумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 9, 10, 11, 18, 19 и 20) и ослабляет PD-1 путь-опосредованное ингибирование иммунного ответа, *например,* противоопухолевого иммунного ответа.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело, или его антиген-связывающий фрагмент, включает последовательности тяжелой и легкой цепи авелумаба (*т.е.* SEQ ID NOs: 21 и 24), атезолизумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 22 и 25) или дурвалумаба (*т.е.* SEQ ID NO: 23 и 26).

Авелумаб, его последовательность и многие из его свойств описаны в WO 2013/079174, где он обозначается как A09-246-2, имеющий последовательности тяжелой и легкой цепи в соответствии с SEQ ID NO: 32 и 33. Однако часто наблюдают, что в ходе продукции антител С-концевой лизин (K) тяжелой цепи отщепляется. Эта модификация на оказывает никакого влияния на связывание антитело-антиген. Поэтому в некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 21, в которой С-концевой лизин (K) отсутствует, и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 24; последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 22, в которой С-концевой лизин (K) отсутствует, и легкую цепь

SEQ ID NO: 25; или тяжелую цепь SEQ ID NO: 23, в которой С-концевой лизин (K) отсутствует, и легкую цепь SEQ ID NO: 26.

Объекты изобретения

Настоящее изобретение также включает следующие объекты:

1. Способ для лечения пациента-человека, имеющего солидную опухоль на поздней стадии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Debio 1143 и терапевтически эффективного количества анти-PD-L1 антитела или его антиген-связывающего фрагмента.

2. Способ по пункту 1, где анти-PD-L1 антитело представляет собой анти-PD-L1 IgG1 антитело.

3. Способ по пункту 2, где анти-PD-L1 IgG1 антитело представляет собой авелумаб.

4. Способ по любому из пунктов 1-3, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет от около 75 до около 250 мг в день.

5. Способ по любому из пунктов 1-3, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет около 75 мг в день.

6. Способ по любому из пунктов 1-3, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет около 100 мг в день.

7. Способ по любому из пунктов 1-3, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет около 150 мг в день.

8. Способ по любому из пунктов 1-3, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет около 200 мг в день.

9. Способ по любому из пунктов 1-3, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 составляет около 250 мг в день.

10. Способ по любому из пунктов 1-9, где Debio 1143 вводят перорально.

11. Способ по любому из пунктов 1-10, где Debio 1143 вводят в форме капсулы.

12. Способ по любому из пунктов 1-11, где Debio 1143 вводят перорально в виде капсулы, содержащей 75 мг Debio 1143.

13. Способ по любому из пунктов 1-11, где Debio 1143 вводят перорально в виде капсулы, содержащей 100 мг Debio 1143.

14. Способ по любому из пунктов 1-13, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 вводят в виде одной дозы один раз в день.

15. Способ по любому из пунктов 1-13, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 делят на несколько доз, которые вводят в виде дробных доз два, три или четыре раза в день.

16. Способ по любому из пунктов 1-15, где Debio 1143 вводят один раз в день в течение 10 последовательных дней.

17. Способ по любому из пунктов 1-15, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий введение Debio 1143 в течение 10 последовательных дней, с последующим перерывом введения Debio 1143 в течение 4 последовательных дней.

18. Способ по любому из пунктов 1-17, где анти-PD-L1 антитело представляет собой авелумаб и терапевтически эффективное количество авелумаба составляет около 10 мг/кг.

19. Способ по пункту 18, где авелумаб вводят раз в две недели.

20. Способ по любому из пунктов 18 и 19, где авелумаб вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла.

21. Способ по любому из пунктов 1-20, где анти-PD-L1 антитело вводят внутривенно.

22. Способ по любому из пунктов 18-21, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) и ацетаминофена до введения авелумаба.

23. Способ по пункту 22, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

24. Способ по любому из пунктов 22 и 23, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба.

25. Способ по любому из пунктов 22-24, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

26. Способ по пункту 25, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

27. Способ по любому из пунктов 1-26, где солидная опухоль на поздней стадии представляет собой одну или несколько, выбранных из группы, состоящей из рака легкого, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака почки, меланомы кожи, колоректального рака, рака яичников, рака молочной железы, неходжкинской лимфомы и/или лимфомы Ходжкина.

28. Способ по любому из пунктов 1-27, где солидная опухоль на поздней стадии представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

29. Способ по любому из пунктов 1-28, где солидная опухоль на поздней стадии представляет собой прогрессирующий или метастатический немелкоклеточного рак легкого.

30. Способ по любому из пунктов 1-29, где пациент ранее получал терапию на основе платины для лечения солидной опухоли на поздней стадии.

31. Способ по пунктам 1-30, где пациент имеет немелкоклеточный рак легкого стадии IIIB или стадии IV.

32. Способ лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг авелумаба.

33. Способ по пункту 32, где пациент с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого ранее получал терапию на основе платины для лечения немелкоклеточного рака легкого.

34. Способ по пункту 33, где пациенту перорально вводят Debio 1143.

35. Способ по пункту 34, где Debio 1143 представлен в форме капсулы.

36. Способ по пункту 34, где пациенту перорально вводят Debio 1143 в течение 10 последовательных дней.

37. Способ по пункту 34, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение 10 последовательных дней; и

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение 4 последовательных дней.

38. Способ по пункту 32, где авелумаб вводят раз в две недели.

39. Способ по пункту 32, где авелумаб вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла.

40. Способ по пункту 37, где авелумаб вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла.

41. Способ по пункту 38, где авелумаб вводят внутривенно.

42. Способ по пункту 39, где авелумаб вводят внутривенно.

43. Способ по пункту 40, где авелумаб вводят внутривенно.

44. Способ по пункту 38, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) и ацетаминофена до введения авелумаба.

45. Способ по пункту 39, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) и ацетаминофен до введения авелумаба.

46. Способ по пункту 40, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) и ацетаминофена до введения авелумаба.

47. Способ по пункту 44, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

48. Способ по пункту 45, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

49. Способ по пункту 46, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

50. Способ по пункту 47, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба.

51. Способ по пункту 48, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба.

52. Способ по пункту 49, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба.

53. Способ по пункту 50, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

54. Способ по пункту 51, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

55. Способ по пункту 52, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

56. Способ по пункту 53, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

57. Способ по пункту 54, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

58. Способ по пункту 55, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

59. Способ по пункту 34, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней; и

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней.

60. Способ по пункту 59, где авелумаб вводят раз в две недели.

61. Способ по пункту 59, где авелумаб вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла.

62. Способ по пункту 60, где авелумаб вводят внутривенно.

63. Способ по пункту 61, где авелумаб вводят внутривенно.

64. Способ по пункту 62, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) и ацетаминофена до введения авелумаба.

65. Способ по пункту 63, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) и ацетаминофена до введения авелумаба.

66. Способ по пункту 64, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

67. Способ по пункту 65, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

68. Способ по пункту 66, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба.

69. Способ по пункту 67, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят перед каждым из первых четырех введений авелумаба.

70. Способ по пункту 68, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

71. Способ по пункту 69, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

72. Способ по пункту 70, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

73. Способ по пункту 71, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

74. Способ лечения пациента-человека, имеющего прогрессирующий или метастатический немелкоклеточный рак легкого после терапии на основе платины, включающий введение перорально пациенту, нуждающемуся в этом, от около 75 мг до около 250 мг Debio 1143 и внутривенно около 10 мг/кг авелумаба, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

75. Способ по пункту 74, где Debio 1143 вводят в форме капсулы.

76. Способ по пункту 74, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) до введения авелумаба.

77. Способ по пункту 74, также включающий введение пациенту ацетаминофена до введения авелумаба.

78. Способ по пункту 74, также включающий введение пациенту антигистамина (анти-H_1) и ацетаминофена до введения авелумаба.

79. Способ по пункту 76, где антигистамин (анти-H_1) вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

80. Способ по пункту 77, где ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба

81. Способ по пункту 78, где антигистамин (анти-H_1) и ацетаминофен вводят пациенту примерно за 30-60 минут до введения авелумаба.

82. Способ по пункту 79, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

83. Способ по пункту 81, где антигистамин (анти-H_1) представляет собой дифенгидрамин.

84. Способ по пункту 82, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

85. Способ по пункту 83, где вводят от около 25 до около 50 мг дифенгидрамина.

86. Способ по любому из пунктов 32-85, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 вводят в виде одной дозы один раз в день.

87. Способ по любому из пунктов 32-85, где терапевтически эффективное количество Debio 1143 делят на несколько доз, которые вводят в виде дробных доз два, три или четыре раза в день.

88. Способ по любому из пунктов 32-74, где пациент ранее получал терапию на основе платины для лечения немелкоклеточного рака легкого.

89. Способ по любому из пунктов 30 и 74-88, где терапия на основе платины включала введение одного или нескольких средств на основе платины, выбранных из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина.

90. Способ по любому из пунктов 30 и 89, где пациент имел рецидив или прогрессирование после введения ему терапии на основе платины, но до введения ему Debio 1143.

Примеры

Должно быть понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящей заявке, представлены только для иллюстративных целей, и что в свете этого специалистам в данной области могут предлагаться различные модификации или изменения, которые, как предполагается, охватываются сущностью и объемом настоящей заявки.

Пример 1: Debio 1143-индуцированная Т-клеточная активация

Для испытания эффекта Debio 1143 на активацию человеческих Т-клеток использовали PBMC, свежевыделенные у здоровых людей, являющихся донорами, эти клетки стимулировали ex vivo анти-CD3/CD28 антителами в течение 24 в присутствии 10 мкМ Debio 1143 или подвергали контрольным обработкам без стимуляции и инкубации с Debio 1143. Вкратце, цитометрические анализы показали, что CD3/CD28 стимуляция повышала процент IFNγ+ CD4+ и IFNγ+ CD8+ Т-клеток через 24 часа, и что добавление обработки с использованием Debio 1143 еще более усиливало значительное повышение Т-клеточной активации (Фиг. 1).

Пример 2: Комбинация Debio 1143 с анти-CTLA4 антителом и ингибитором IDO

Терапевтическую эффективность Debio 1143 в комбинации с анти-CTLA4 антителом испытывали в мышиной сингенной модели рака молочной железы TS/A. Кроме того, терапевтическую эффективность Debio 1143 в комбинации с ингибитором IDO (INCB024360) испытывали в сингенной мышиной модели колоректального рака CT-26. В обоих этих случаях комбинированная терапия не приводила к статистически значимому улучшению по сравнению с соответствующими монотерапиями.

Таким образом, для обеспечения комбинированной терапии, включающей Debio 1143, который приводит к аддитивному или синергетическому эффекту, может потребоваться неочевидный выбор специфических мишеней регулятора иммунных контрольных точек. Просто комбинирования Debio 1143 с любой иммунотерапией недостаточно для получения улучшенной эффективности или эффективной комбинированной терапии, которую можно использовать для лечения любого рака.

Пример 3: Дозозависимость Debio 1143 в комбинированной терапии

Для испытания, действительно ли Debio 1143 дозозависимым образом усиливает противоопухолевую активность анти-PD1, испытывали переносимость Debio 1143 при пероральном введении доз 200 и 300 мг/кг в течение 5 дней/неделя в комбинации с 10 мг/кг анти-PD1 два раза в неделю в общей сложности в течение 2 недель не имеющим опухоли самкам мышей C57BL/6. В отличие от 300 мг/кг дозы, комбинированное лечение при дозе 200 мг/кг было хорошо переносимым, только лишь с небольшой потерей массы тела при лечении и хорошим выздоровлением всех мышей, когда введение былозавершено. Таким образом, доза 200 мг/кг была выбрана в качестве самого высокого уровня доз для исследования эффективности, оценивающего комбинацию у мышей, имеющих *п/к* опухоли B16F10 меланомы.

C57BL/6 мышам *п/к* вводили опухолевые клетки 2×10^5 B16F10 (см., например,

Bobek et al., 2010. AntiCancer Res. 30(12):4799-803) и лечение начинали, когда средний размер опухоли в группе составил 94 мм^3 (n=8/группа). Debio 1143 при 100 и 200 мг/кг *п/о* вводили в течение 5 дней/неделя в комбинации с анти-PD1 10 мг/кг *и/п* два раза в неделю и сравнивали с лечением, включающим носитель плюс изотипическое антитело. Кроме того, испытывали 100 мг/кг дозу, вводимую два раза в неделю, в комбинации с анти-PD1 при 10 мг/кг *и/п* два раза в неделю.

К дню 19 после инокуляции опухоли лечение при дозе 100 мг/кг Debio 1143 QD1-5 в комбинации с анти-PD-1 при 10 мг/кг также не показало никакой существенной противоопухолевой активности, со средним объемом опухоли 1049 мм^3 (TGI=31%, P=0,155), по сравнению с группой введения носителя (средний объем опухоли 1529 мм^3; Фиг. 2A). Однако Debio 1143 при 200 мг/кг в комбинации с 10 мг/кг анти-PD-1 обеспечивал существенную противоопухолевую активность (594 мм^3; TGI =61%; P=0,005; Фиг. 2A). Введение Debio 1143 два раза в неделю при 100 мг/кг (средний объем опухоли: 1396 мм^3, TGI=9%, P=0,757) в комбинации с анти-PD-1 при 10 мг/кг также не приводило к противоопухолевой активности по сравнению с группой введения носителя (Фиг. 2B). Введение Debio 1143 при 100 мг/кг в течение 5 дней/неделя считалось лучше, чем введение два раза в неделю для комбинации с анти-PD-1 при 10 мг/кг.

С учетом указанного выше, последующие исследования на мышах, испытывающие эффективность Debio 1143 с анти-PD-L1 антителом, осуществляли путем перорального введения Debio 1143 5 дней/неделя и интраперитонеального введения анти-PD-L1 антитела два раза в неделю.

Пример 4: Комбинация Debio 1143 с анти-PD-L1 антителом

Противоопухолевую активность анти-PD-L1 антитела (5 мг/кг BIW *и/п*; клон 10F,9G2, BioXcell) испытывали либо отдельно, либо в комбинации с Debio 1143 (100мг/кг QD1-5 *п/о*) в MBT-2 иммунокомпетентной сингенной мышиной модели рака мочевого пузыря на C3H/HeNCrl мышах в течение 3 недель (см., например, Shimazui et al., 2013. Int J Oncol. 42(2):543-8). Каждую мышь инокулировали подкожно в область правого бока опухолевыми клетками MBT-2 (2×10^5) в 0,1 мл PBS для развития опухоли. Лечения начинали, когда средний размер опухоли достигал 101 мм^3 (n=8/группа).

Хотя введение анти-PD-L1 два раза в неделю при 5 мг/кг *и/п* не показало никакой противоопухолевой активности, а введение Debio 1143 при 100 мг/кг *п/о* QD1-5 показало только слабую противоопухолевую активность, комбинация продемонстрировала явную противоопухолевую активность (Фиг. 3) и существенно пролонгированную выживаемость у мышей. Средняя масса тела увеличивалась во всех группах, указывая на то, что лечения были хорошо переносимыми при этом уровне доз и схеме введения.

Комбинация Debio 1143 и анти-PD-L1 антитела существенно уменьшала рост опухоли по сравнению с контрольной группой введения носителя и введением анти-PD-L1 отдельно ($p<0,001$ в соответствии с двусторонним t-критерием с равными дисперсиями), а также с введением Debio 1143 отдельно ($p<0,01$ в соответствии с двусторонним t-критерием с равными дисперсиями).

На основании активностей отдельных средств, независимая модель Блисса предсказала 53% ингибирование роста опухоли (TGI) для аддитивных эффектов комбинации в день 13 лечения. Однако комбинация Debio 1143 и анти-PD-L1 привела к 80% TGI в этой точке времени, с показателем аддитивности 0,66, что указывает на синергизм (Foucquier & Guedj, 2015. Pharmacol Res Perspect. 3(3):e00149).

Пример 5: Испытание вводимых доз Debio 1143 пациентам с прогрессирующими солидными опухолями

В исследование зачислены пациенты с прогрессирующими солидными опухолями (запланировано 24 оцениваемых пациента). Пациенты имеют прогрессирующие солидные опухоли, и для них неприемлема стандартная терапия, или стандартная терапия не дала эффекта.

Debio 1143 вводят один раз в день в течение 10 последовательных дней каждые 2 недели (т.е. введение в течение 10 дней, перерыв в течение 4 дней) при начальной дозе 100 мг. Шаг повышения доз для групп введения последующих доз составляет 50 мг (т.е. 100, 150, 200, 250 мг). Пациенты должны голодать в течение 2 часов перед введением препарата и должны голодать по меньшей мере в течение 1 часа после введения. Вода разрешается без ограничения. Следующие уровни доз могут рассматриваться, если фармакокинетический ("PK") анализ определит более низкую экспозицию либо Debio 1143, либо авелумаба.

Авелумаб (анти-PD-L1 антитело) вводят при 10 мг/кг посредством в/в инфузии в течение одного часа, Q2W (т.е. в дни 1 и 15 28-дневного цикла). Доза авелумаба не должна увеличиваться, если только PK анализ не покажет существенное взаимодействие, снижающее воздействие авелумаба. Более низкие дозы авелумаба не будут исследованы; снижение дозы не разрешается.

На основании анализа токсичности и PK данных при первых уровнях доз будет оцениваться возможность и целесообразность схемы введения (введение в течение 10 дней/перерыв в течение 4 дней) вместе со стандартной дозой авелумаба. Если Комитет по мониторингу безопасности сочтет это необходимым, или если у двух пациентов наблюдается дозоограничивающая токсичность уже при начальном уровне дозы (100 мг), будет рассматриваться альтернативная схема введения (например, введение в течение 5 дней/перерыв в течение 2 дней каждую неделю).

Доза авелумаба рассчитывается на основании массы тела пациента, определенной за 72 часа до введения. По сравнению с предыдущим введением, можно использовать ту же дозу при условии, что изменение массы тела составляет ≤10% от предыдущего введения.

Перед инфузией авелумаб разбавляют 0,9% (0,45%, при необходимости) солевым раствором, поставляемым в виде инфузионного мешка. Дозу 10 мг/кг массы тела вводят *в/в* в течение 1 часа (-10/+20 минут, т.е. 50-80 минут) один раз в 2 недели, в дни 1 и 15 каждого цикла. В руководстве по получению подробно описаны инфузионные мешки и медицинские устройства, которые можно использовать для разведения препарата и

последующего введения.

Премедикация антигистамином (анти-H1) и ацетаминофеном (парацетамол) приблизительно за 30-60 минут перед каждым введением авелумаба обязательна для первых 4 инфузий (например, 25-50 мг дифенгидрамина и 500-650 мг ацетаминофена (парацетамол) в/в или пероральный эквивалент). Эту схему можно модифицировать на основании местных стандартов лечения и руководств, в зависимости от конкретного случая. Премедикацию следует вводить для последующих доз авелумаба на основании клинической оценки и присутствия/тяжести реакций на предшествующую инфузию.

Первичной конечной точкой этого исследования является максимальная переносимая доза с оцененной вероятностью дозоограничивающей токсичности ("DLT") ниже 30%. На основании этой дозы рекомендуемая доза Фазы-II будет определяться также с учетом кумулятивных данных об общей безопасности/переносимости, PK и эффективности. DLT определяют как любое из следующих неблагоприятных явлений (AEs) в ходе первого цикла лечения (т.е. 4 недели или больше в случае отсрочки введения), если они считаются связанными с лечением:

 фебрильная нейтропения 3 или 4 степени или любая нейтропения 4 степени продолжительностью >5 дней

 тромбоцитопения 4 степени (<25000/мм3) или 3 степени (<50000/мм3), если связана с опасным с медицинской точки зрения кровотечением

 любые данные негематологических лабораторных анализов ≥3 степени, если:

o для лечения пациента необходимо медицинское вмешательство, или

o такая аномальность приводит к госпитализации или сохраняется в течение >7 дней, или

o по мнению исследователя считаются клинически значимыми

• любая негематологическая токсичность (не на основании данных лабораторных анализов) 3 или 4 степени, за исключением:

o связанной с инфузией реакции 3 степени, проходящей в течение 6 часов после окончения инфузии

o транзиторных (≤6 часов) подобных гриппу симптомов или лихорадки 3 степени, которые контролируются медикаментозным лечением

o транзиторных (≤24 часов) степени 3 усталости, локальных реакций, головной боли, тошноты, рвоты, которые ослабляются до степени ≤1

o диареи 3 степени или кожной токсичности 3 степени, которые ослабляются до степени ≤1 в течение <7 дней после начала медикаментозного лечения (например, лечения иммуносупрессантами)

o аутоиммунной связанной со щитовидной железой токсичности 3 степени, которая ослабляется до степени ≤2 в течение 7 дней после начала терапии

o локальной боли, раздражения или сыпи, локализованной на участках, на которых присутствует или подозревается опухоль (транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли)

• увеит или глазная боль любой степени ≥2, которые не отвечают на местную терапию и не ослабляются до степени 1 в течение периода возобновления лечения авелумабом или которые требуют системного лечения

• пневмонит или интерстициальное легочное заболевание любой степени ≥2, которое не ослабляется при отсрочке введения препарата и введении системных стероидов

• любая токсичность, связанная с Debio 1143 или авелумабом, которая требует отсрочки введения препарата на >2 недели, снижения доз или досрочного прекращения введения любого из этих двух препаратов

• любое другое AE, связанное с лекарственным средством, которое, по мнению исследователя, является потенциально клинически значимым, поэтому дальнейшее повышение доз может подвергнуть пациентов неприемлемому риску.

Вторичные конечные точки этого исследования представляют собой следующие:

• Возникновение и тяжесть требующих немедленного лечения AE и отклонения лабораторных показателей от нормы, степень которых оценивают в соответствии с критериями NCI-CTCAE version 4.03;

• Случаи досрочного прекращения лечения и модификаций лечения из-за AEs и отклонений лабораторных показателей от нормы;

• Наилучшее изменение размера опухоли;

• Ответ опухоли, определенный в соответствии с критериями RECIST version 1.1:

o ORR в конце цикла 6

o Наилучший общий ответ (BOR)

o Продолжительность ответа

o Степень контроля заболевания

o Среднее значение и процент PFS через 6 месяцев, 1 год и 2 года после начала лечения

• Среднее значение и процент OS через 6 месяцев, 1 год и 2 года после начала лечения

• PK параметры. Кроме того, осуществляют апосериорную оценку площади под кривой (AUC) Debio 1143 и авелумаба, а также оценивают занятость мишени (TO) для авелумаба в комбинации с Debio 1143.

Пример 6: Испытание вводимых доз Debio 1143 пациентам с немелкоклеточным раком легкого

В исследование зачислены пациенты с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), у которых рак прогрессировал после одной линии химиотерапии на основе платины. Пациенты имеют гистологически или цитологически подтвержденный NSCLC стадии IIIB или IV (в соответствии с классификацией 7-й Международной ассоциации для исследования рака легкого), который прогрессировал после одной линии платина-содержащей двухкомпонентной химиотерапии (т.е. адъювантная терапия с режимом платина-содержащей терапии не

является достаточной для пригодности к включению в исследование, поскольку не применяется в контексте метастатического заболевания).

После установления рекомендуемой для Фазы-II дозы и схемы введения пациенты с немелкоклеточным раком легкого будут зачисляться в расширенную когорту и принимать лечение при этом уровне дозы вместе с авелумабом, если только не будет наблюдаться прогрессирование заболевания или тяжелая токсичность. В индивидуальных случаях тяжелой токсичности дозу Debio 1143 можно уменьшить с постепенным уменьшением на 50 мг (за исключением дозы 100 мг, которую следует постепенно уменьшать на 25 мг).

Первичная конечная точка этого исследования представляет собой частоту объективного ответа ("ORR") в соответствии с RECIST version 1.1. Вторичные конечные точки этого исследования такие же, которые перечислены выше в Примере 4.

Пример 7: Результаты лечения пациента A

У 64-летней женщины, которая лечилась в North American Hospital, 10 ноября 2016 года диагностировали аденокарциному легких (неплоскоклеточный NSCLC) стадии IV (метастатическую).

Соответствующий медицинский анамнез включал сахарный диабет II типа и гипертонию, а также тромбоз глубоких вен правой ноги и ассоциированную легочную эмболию.

24 ноября 2016 года она начала лечение первой линии со стандартной химиотерапией (режим PemCis) в течение четырех циклов и достигла наилучшего общего ответа, т.е. стабильного заболевания (SD), будучи переведенной на поддерживающее лечение пеметрекседом 13 марта 2017 года из-за токсичности PemCis. Прогрессирующее заболевание (PD) началось 13 декабря 2017 г., несмотря на это лечение.

17 января 2018 года она дала согласие на участие в исследовании Debio1143-105, на исходном уровне у нее были боли в грудной клетке справа (при лечении опиоидами), одышка, анорексия, беспокойство и усталость. Она имела показатель общего состояния по шкале ECOG-PS=1 (с легкой симптоматикой).

8 февраля 2018 года она начала лечение препаратом Debio 1143 при дозе 150 мг/день перорально в дни с 1 по 10 и с 15 до 24 вместе с инфузиями авелумаба при дозе 10 мг/кг в дни 1 и 15 каждые четыре недели (q4w). Сделанная на исходном уровне компьютерная томография до начала лечения 24 января 2018 года показала множественные метастазы в легкие и мозг как неизмеримое заболевание и два целевых измеримых очага поражения: левый легочный узел размером 42 мм и корневую массу 41 мм, в целом 83 мм измеримого заболевания на исходном уровне.

Она получила два цикла исследуемого лечения с хорошей переносимостью и без дозоограничивающей токсичности (DLT), и с хорошей комплаентностью. Компьютерная томография до цикла 3, сделанная 29 марта 2018 года, показала небольшое уменьшение размера каждого поражения до 37 мм, что соответствует критериям стабильного заболевания по оценке RECIST v1.1. Она продолжила лечение еще в течение двух циклов,

и новое компьютерное сканирование было сделано 29 мая 2018 года, которое показало дальнейшее сокращение опухоли до 28 и 23 мм, соответственно, в общей сложности 51 мм. Таким образом, было достигнуто снижение целевых поражений на 38,5% по сравнению с измерениями на исходном уровне и, следовательно, частичный ответ (PR). Этот ответ был дополнительно подтвержден в последней доступной оценке заболевания, проведенной 19 июля 2018 года. Пациент в настоящее время имеет ECOG-PS=0 (бессимптомный) и все еще находится на лечении.

Таким образом, комбинированная терапия по настоящему изобретению эффективна при лечении рака (в частности, NSCLC).

Пример 8. Безопасность доз Debio 1143, испытанных в ходе продолжающегося клинического испытания.

Суточная доза Debio 1143 100-250 мг в течение 10 последовательных дней каждые 2 недели в комбинации с Авелумабом, вводимым в дозе 10 мг/кг путем в/в инфузии в течение часа, Q2W (т.е. в дни 1 и 15 28-дневного цикла), хорошо переносима пациентами в продолжающемся клиническом испытании.

Должно быть понятно, что раздел “Подробное описание изобретения”, а не разделы “Сущность изобретения” и “Реферат”, следует использовать для интерпретации формулы изобретения. В разделах “Сущность изобретения” и “Реферат” изложены один или несколько, но не все, иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, предусматриваемые автором(авторами) изобретения, и, таким образом, они не предназначены для ограничения каким-либо образом настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

Настоящее изобретение описано выше при помощи функциональных структурных элементов, иллюстрирующих осуществление определенных функций и их взаимосвязей. Границы этих функциональных структурных элементов были определены произвольно для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены при условии, что указанные функции и их взаимосвязи осуществляются надлежащим образом.

Вышеприведенное описание конкретных вариантов осуществления будет настолько полно раскрывать общую природу изобретения, что другие смогут, применяя знания в данной области техники, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений такие конкретные варианты осуществления, без чрезмерного экспериментирования, не отступая из общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что такие адаптации и модификации должны находиться в рамках смыслового значения и диапазона эквивалентов раскрытых вариантов осуществления, на основывании представленного в настоящей заявке раскрытия и руководства. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящей заявке предназначена для целей описания, а не ограничения, таким образом, терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться специалистами в свете представленного раскрытия и руководства.

Широта и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо

из вышеописанных иллюстративных вариантов осуществления, но должны определяться только в соответствии с нижеследующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированный продукт, включающий:

(i) Debio 1143; и

(ii) анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент.

2. Комбинированный продукт по п. 1, где комбинированный продукт представляет собой фармацевтический комбинированный продукт и также включает фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент и/или адъювант.

3. Фармацевтическая композиция, включающая:

(i) Debio 1143;

(ii) анти-PD-L1 антитело или его антиген-связывающий фрагмент; и

(iii) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент и/или адъювант.

4. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-2 или фармацевтическая композиция по п. 3, где антитело или его антиген-связывающий фрагмент опосредует антитело-зависимую клеточную цитотоксичность.

5. Комбинированный продукт по любому из пп. 1, 2 или 4 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 3-4, где антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает вариабельную область легкой цепи (VL) и вариабельную область тяжелой цепи (VH), где указанная VL включает VL-CDR1, VL-CDR2 и VL-CDR3 полипептиды, и VH включает VH-CDR1, VH-CDR2 и VH-CDR3 полипептиды, которые выбраны из группы, состоящей из:

(a) VL-CDR1 представляет собой TGTSSDVGGYNYVS, VL-CDR2 представляет собой DVSNRPS, VL-CDR3 представляет собой SSYTSSSTRV, VH-CDR1 представляет собой SYIMM, VH-CDR2 представляет собой SIYPSGGITFYADTVKG и VH-CDR3 представляет собой IKLGTVTTVDY;

(b) VL-CDR1 представляет собой RASQDVSTAVA, VL-CDR2 представляет собой SASFLYS, VL-CDR3 представляет собой QQYLYHPAT, VH-CDR1 представляет собой GFTFSDSWIH, VH-CDR2 представляет собой AWISPYGGSTYYADSVKG и VH-CDR3 представляет собой RHWPGGFDY; и

(c) VL-CDR1 представляет собой RASQRVSSSYLA, VL-CDR2 представляет собой DASSRAT, VL-CDR3 представляет собой QQYGSLPWT, VH-CDR1 представляет собой RYWMS, VH-CDR2 представляет собой NIKQDGSEKYYVDSVKG и VH-CDR3 представляет собой EGGWFGELAFDY;

предпочтительно, VL-CDR1 представляет собой TGTSSDVGGYNYVS, VL-CDR2 представляет собой DVSNRPS, VL-CDR3 представляет собой SSYTSSSTRV, VH-CDR1 представляет собой SYIMM, VH-CDR2 представляет собой SIYPSGGITFYADTVKG и VH-CDR3 представляет собой IKLGTVTTVDY.

6. Комбинированный продукт по любому из пп. 1, 2, 4 или 5 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 3-5, где антитело представляет собой авелумаб.

7. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-2 или 4-6 или фармацевтическая

композиция по любому из пп. 3-6, где анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 представлены в одной или в отдельных стандартных лекарственных формах.

8. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-2 или 4-7 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 3-7 для применения в качестве лекарственного средства.

9. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-2 или 4-7 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 3-7 для применения в способе лечения рака;

где, необязательно, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака почки, меланомы кожи, колоректального рака, рака яичников, рака молочной железы, неходжкинской лимфомы и/или лимфомы Ходжкина, предпочтительно из немелкоклеточного рака легкого или рака мочевого пузыря.

10. Комбинированный продукт или фармацевтическая композиция для применения по п. 9, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, предпочтительно немелкоклеточный рак легкого стадии IIIB или стадии IV.

11. Комбинированный продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 9-10, где способ включает введение от около 75 до около 250 мг Debio 1143 и около 10 мг/кг антитела или его антиген-связывающего фрагмента.

12. Комбинированный продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 9-11, где способ лечения включает 28-дневный цикл, включающий

(a) введение Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(b) перерыв в приеме Debio 1143 в течение первого периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(c) введение Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 10 последовательных дней;

(d) перерыв в приеме Debio 1143 в течение второго периода, состоящего из 4 последовательных дней;

(e) введение авелумаба в день 1 28-дневного цикла; и

(f) введение авелумаба в день 15 28-дневного цикла.

13. Комбинированный продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 9-12, где пациент, которому вводят комбинированный продукт или фармацевтическую композицию, прошел по меньшей мере один цикл предшествующей терапии рака;

где, необязательно, рак был резистентен или стал резистентным к предшествующей терапии.

14. Комбинированный продукт или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 9-13, где пациент, которому вводят комбинированный продукт или фармацевтическую композицию, ранее получал терапию на основе платины, предпочтительно пациент имел рецидив или прогрессирование после приема терапии на основе платины.

15. Набор, включающий анти-PD-L1 антитело и Debio 1143 и листок-вкладыш в

упаковке, включающий инструкции по применению анти-PD-L1 антитела и Debio 1143 для лечения или замедления прогрессирования рака у пациента; где, необязательно,

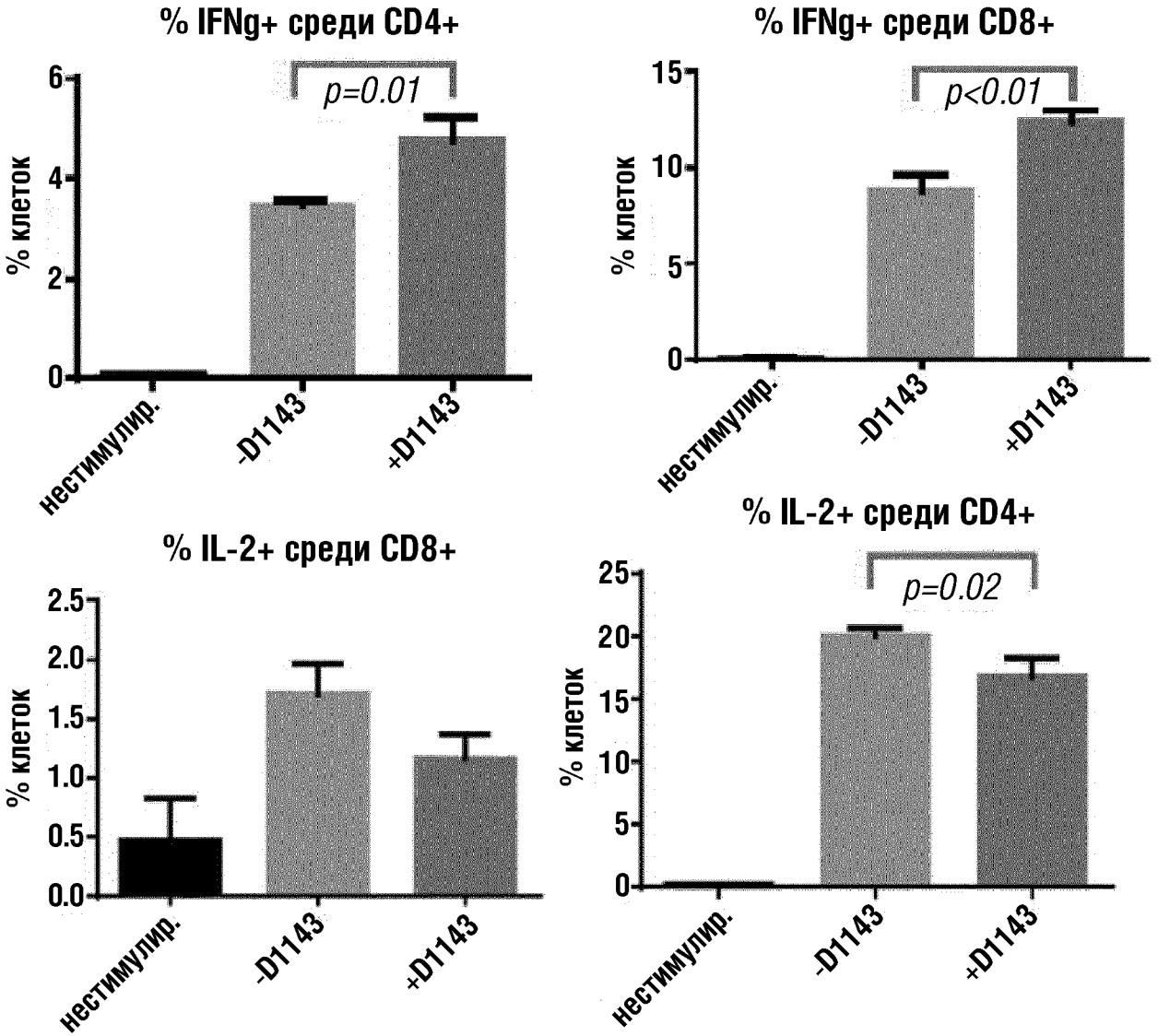
набор включает первый контейнер, второй контейнер и листок-вкладыш в упаковке, где первый контейнер включает по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, включающую анти-PD-L1 антитело, второй контейнер включает по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, включающую Debio 1143, и листок-вкладыш в упаковке включает инструкции по лечению рака у субъекта с использованием этих лекарственных средств; где, также необязательно,

инструкции указывают, что лекарственные средства предназначены для применения в лечении субъекта, имеющего рак, который определен как положительный на экспрессию PD-L1, предпочтительно при помощи иммуногистохимического анализа.

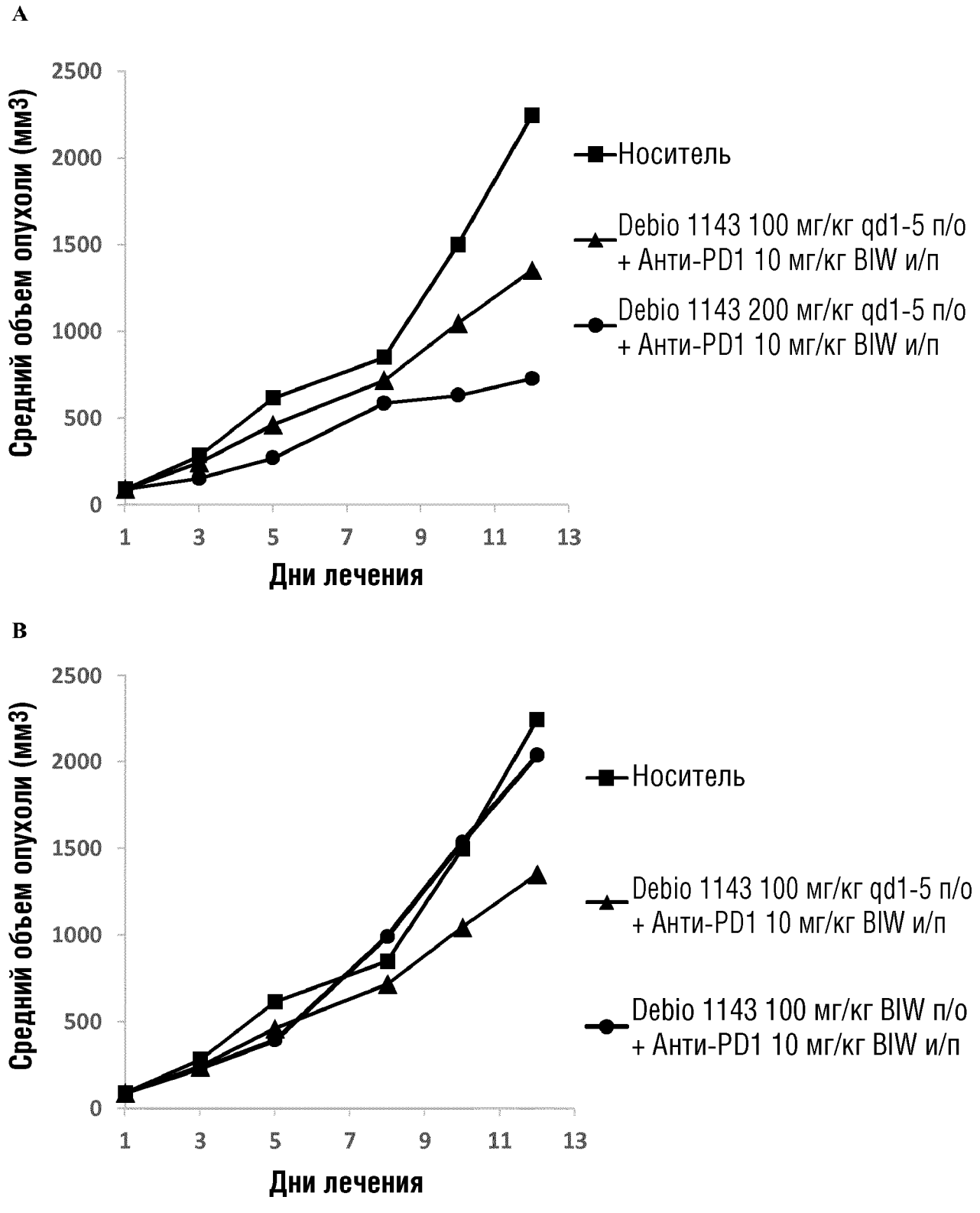
16. Композиция, включающая анти-PD-L1 антитело, для применения в способе лечения рака, где композицию вводят в комбинации с Debio 1143.

17. Композиция, включающая Debio 1143 для применения в способе лечения рака, где композицию вводят в комбинации с анти-PD-L1 антителом.

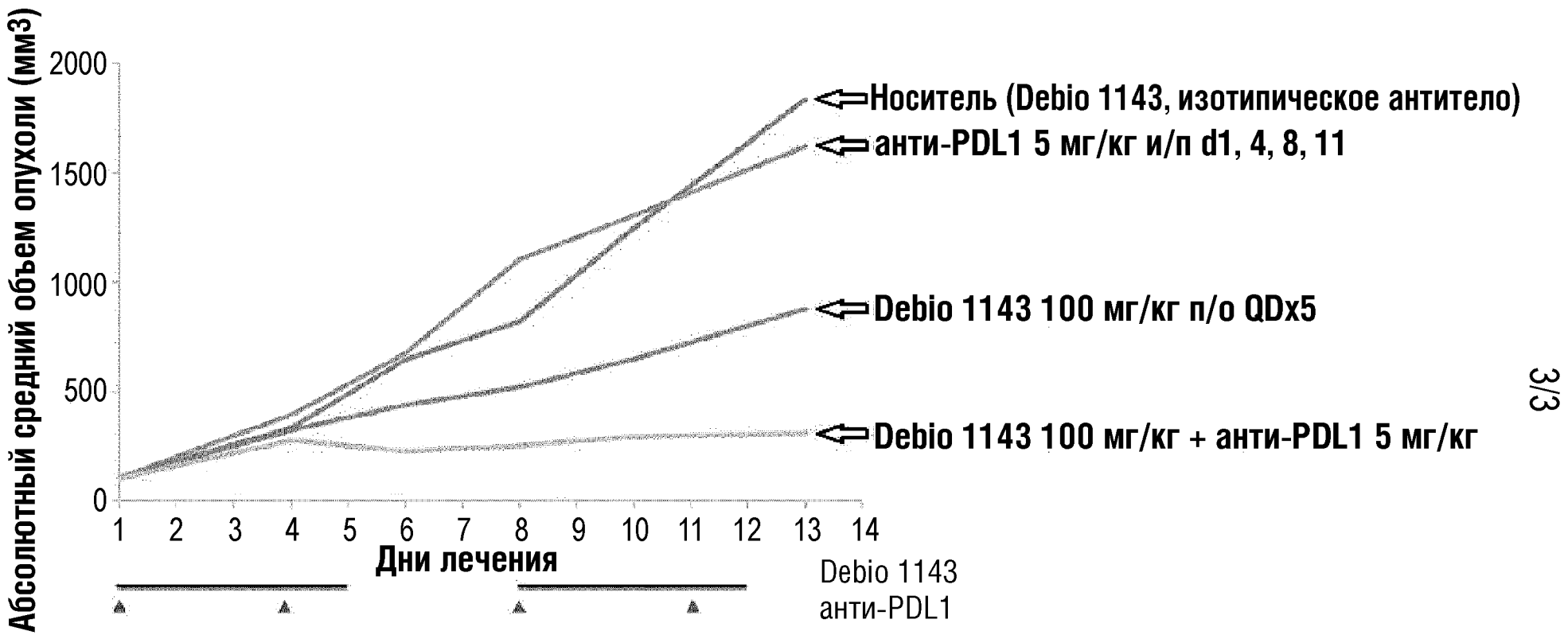
ФИГ.1


% IFNg+ среди CD4+
p=0.01
% клеток
6
4
2
0
нестимулир.
-D1143
+D1143
% IFNg+ среди CD8+
p<0.01
% клеток
15
10
5
0
нестимулир.
-D1143
+D1143
% IL-2+ среди CD8+
% клеток
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
нестимулир.
-D1143
+D1143
% IL-2+ среди CD4+
p=0.02
% клеток
25
20
15
10
5
0
нестимулир.
-D1143
+D1143

ФИГ.2


A
Средний объем опухоли (мм3)
2500
2000
1500
1000
500
0
1
3
5
7
9
11
13
Дни лечения
Носитель
Debio 1143 100 мг/кг qd1-5 п/о
+ Анти-PD1 10 мг/кг BIW и/п
Debio 1143 200 мг/кг qd1-5 п/о
+ Анти-PD1 10 мг/кг BIW и/п
B
Средний объем опухоли (мм3)
2500
2000
1500
1000
500
0
1
3
5
7
9
11
13
Дни лечения
Носитель
Debio 1143 100 мг/кг qd1-5 п/о
+ Анти-PD1 10 мг/кг BIW и/п
Debio 1143 100 мг/кг BIW п/о
+ Анти-PD1 10 мг/кг BIW и/п

ФИГ.3


Абсолютный средний объем опухоли (мм3)
2000
1500
1000
500
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
Дни лечения
Носитель (Debio 1143, изотипическое антитело)
анти-PDL1 5 мг/кг и/п d1, 4, 8, 11
Debio 1143 100 мг/кг п/о QDx5
Debio 1143 100 мг/кг + анти-PDL1 5 мг/кг
Debio 1143
анти-PDL1