

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091462** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.20

(22) Дата подачи заявки
2019.01.11

(51) Int. Cl. **C07K 16/24** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИТЕЛАМИ АНТИ-IL-8 И АНТИТЕЛАМИ АНТИ-PD-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/616,716; 62/650,047; 62/679,412

(32) 2018.01.12; 2018.03.29; 2018.06.01

(33) US

(86) PCT/US2019/013134

(87) WO 2019/140150 2019.07.18

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Карлетон Майкл, Фелтквейт Дэвид,
Де Хенау Оливьер, Рейлли Тимоти
Патрик, Чэнь Тянь, Фэн Йе, Хуан
Шу-Пан Бэнь, Чжоу Мин, Суреш
Рамачандран (US)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.,
Христофоров А.А., Глухарёва А.О.,
Лыу Т.Н. (RU)**

(57) В настоящем изобретении представлены способы для клинического лечения опухолей (например, солидных опухолей на поздней стадии) у пациентов, имеющих определенные уровни сывороточного IL-8, с использованием антитела анти-IL-8 в комбинации с антителом анти-PD-1.

202091462

A1

A1

202091462

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИТЕЛАМИ АНТИ-IL-8 И АНТИТЕЛАМИ АНТИ-PD-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Последние достижения в разработке различных ингибиторов пути иммунной контрольной точки обеспечили новые иммунотерапевтические подходы к лечению рака. Антитела этого нового класса ингибиторов включают, например, ипилимумаб (YERVOY®), который связывается с антигеном цитотоксического Т-лимфоцита-4 (CTLA-4) и ингибирует его, и ниволумаб и пембролизумаб (ранее ламбролизумаб; USAN Council Statement, 2013), которые специфически связываются с рецептором белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1) и блокируют ингибирующий путь лиганда PD-1/PD-1. Несмотря на значительный успех этих веществ, однако определенная группа пациентов, страдающих от рака, не поддается лечению или рецидивирует после лечения этими антителами. Соответственно, желательны новые терапии, которые направлены на эту группу пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагаются способы лечения субъекта, страдающего от рака, например, солидной опухоли на поздней стадии, путем введения антитела анти-IL-8 в комбинации с антителом анти-PD-1.

В одном аспекте, в настоящем изобретении предложен способ лечения солидной опухоли у человека, причем способ включает введение субъекту эффективного количества каждого из:

(a) антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8,

(b) антитела анти-PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, способ включает по меньшей мере один цикл введения, где цикл представляет собой период в 4 недели или 28 дней, причем для каждого, по меньшей мере, одного цикла, одну дозу антитела анти-IL-8 вводят в фиксированной дозе 2400 мг, 1200 мг или 600 мг, или фиксированной дозе около 2400 мг, 1200 мг или 600 мг, и одну дозу антитела анти-PD-1 вводят в дозе 240 мг, 360 мг или 480 мг, или в дозе около 240 мг, 360 мг или 480 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 вводят в следующих дозах: (a) 2400 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1; (b) 1200 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1; или (c) 600 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, лечение состоит из 26 циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8, или антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 вводят в День 1 каждого цикла.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта выше нижней границы определяемой концентрации, например, по менее или больше 10 мг/мл, 9 пг/мл, 8 пг/мл, 7 пг/мл, 6 пг/мл, 5 пг/мл, 4 пг/мл, 3 пг/мл, 2 пг/мл или 1 пг/мл, по оценке, например, ELISA (например, сэндвич ELISA). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта составлял >10 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта составлял > 5 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, рак прогрессировал или рецидивировал после терапии анти -PD-1 или анти-PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 или антитело анти-IL8 и антитело анти-PD-1 сформулированы (вместе или отдельно) для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 вводят до введения антитела анти-PD-1, например, в течение приблизительно 30 минут до введения антитела анти-PD-1.

В некоторых вариантах осуществления, способы, описанные в настоящем изобретении, дают, по меньшей мере, терапевтический эффект выбранный из уменьшения размера опухоли, уменьшения количества метастатических поражений с течением времени, полный ответ, частичный ответ и стабилизацию заболевания. В некоторых вариантах

осуществления, способы, описанные в настоящем изобретении, дают, по меньшей мере, терапевтический эффект выбранный из продолжительной выживаемости, такой как выживаемость без прогрессирования или общая выживаемость, необязательно в сравнении с другой терапией или плацебо.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, описанные способы используются для лечения солидной опухоли (например, метастатической, рецидивной и/или неоперабельной опухоли), связанной с раком, выбранным из группы, состоящей из: меланомы, немелкоклеточной карциномы легких, рака почки, трижды негативного рака молочной железы, колоректального рака, аденокарциномы протоков поджелудочной железы и гепатоклеточной карциномы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит CDRs вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 1-3 и 4-6, соответственно; последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи указаны в SEQ ID No: 7 и 8, соответственно; или последовательности тяжелой и легкой цепи указаны в SEQ ID No: 9 и 10, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти -PD-1 содержит CDRs вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 11-13 и 14-16, соответственно; вариабельную область тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 17 и 18, соответственно; или последовательности тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 19 и 20, соответственно.

В другом аспекте настоящего изобретения, описан способ лечения солидной опухоли у человека, где способ включает (i) определение исходного уровня IL-8 в сыворотке у человека; (ii) если человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке по меньшей мере 5 пг/мл, вводили субъекту эффективное количество каждого из антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8, (b) антитело анти-PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность,

указанную в SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке по меньшей мере 10 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке между 10 пг/мл и 50 пг/мл, между 10 пг/мл и 25 пг/мл, или меньше или равно 23 пг/мл. В другом аспекте настоящего изобретения, описанный способ определения вероятности ответа человека, имеющего солидную опухоль, на терапию, содержащую антитело анти-PD-1, включающий определение исходного уровня IL-8 в сыворотке человека; при этом человек может отвечать на терапию если исходный уровень IL-9 в сыворотке составляет между 10 пг/мл и 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, человек может отвечать на терапию, если исходный уровень IL-9 в сыворотке составляет между 10 пг/мл и 25 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, человек может отвечать на терапию, если исходный уровень IL-9 в сыворотке составляет меньше или равен 23 пг/мл.

В другом аспекте настоящего изобретения, представлен набор для лечения солидной опухоли у человека, где набор включает дозу антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8, и дозу антитела анти-PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18, и инструкцию по применению. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 в наборе содержит CDRs вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 1-3 и 4-6, соответственно, и антитело анти-PD-1 в наборе содержит CDRs вариабельной области тяжелой цепи и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 11-13 и 14-16, соответственно.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фиг. 1A-1D представлены КМ-графики общей выживаемости (OS) по квартильной группе исходного уровня IL-8 (Q1 самый низкий квартиль по исходному

уровню IL-8 в сыворотке) в исследовании CA209-067, для всех субъектов, получавших лечение (Фиг. 1A), субъектов, получавших ниволумаб (Фиг. 1B), субъектов, получавших ипилиумаб (Фиг. 1C), субъектов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилиумаба (Фиг. 1D). Анализ показывает, что исходный уровень IL-8 является прогнозирующим для OS.

На Фиг. 2A-2C представлены КМ-графики общей выживаемости (OS) по квартильной группе исходного уровня IL-8 (Q1 самый низкий квартиль по исходному уровню IL-8 в сыворотке) в исследовании CA209-057, для всех субъектов, получавших лечение (2A), субъектов, получавших ниволумаб (2B), или субъектов, получавших Доцетаксел (2C). Анализ показал, что исходный уровень IL-8 является прогнозирующим для OS.

На Фиг. 3A-3C представлены КМ-графики общей выживаемости (OS) по квартильной группе исходного уровня IL-8 (Q1 самый низкий квартиль по базальному уровню IL-8 в сыворотке) в исследовании CA209-017, для всех субъектов, получавших лечение (A), субъектов, получавших ниволумаб (B), или субъектов, получавших Доцетаксел (C). Анализ показал, что исходный уровень IL-8 является прогнозирующим для OS.

На Фиг. 4A-4C представлены КМ-графики общей выживаемости (OS) по квартильной группе исходного уровня IL-8 (Q1 самый низкий квартиль по исходному уровню IL-8 в сыворотке) в исследовании CA209-025, для всех субъектов, получавших лечение (FIG. 4A), субъектов, получавших ниволумаб (Фиг. 4B), или субъектов, получавших Эверолимус (Фиг. 4C). Анализ показал, что исходный уровень IL-8 является прогнозирующим для OS.

На Фиг. 5 представлен КМ-график общей выживаемости (OS) по квартильной группе исходного уровня IL-8 (Q1 самый низкий квартиль по исходному уровню IL-8 в сыворотке) для всех объединенных субъектов, получавших терапию, содержащую только ниволумаб. Анализ показал, что исходный уровень IL-8 является прогнозирующим для OS.

На Фиг. 6 представлен анализ время-зависимого графика зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ROC) 12-месячной OS для всех терапий, основанных на ниволумабе (nivo), объединенных в четырех исследованиях. Пороговое значение (оптимальное значение) 23 пг/мл исходного уровня IL-

8 было получено путем максимизации индекса Юдена, т.е., чувствительность + специфичность -1.

На Фиг. 7 представлен КМ-график общей выживаемости (OS) по тертилю исходного уровня IL-8 для всех пациентов, получавших терапию, содержащую ниволумаб в исследованиях CheckMate -038, -064, -063, -017, -057, -016, -025, и -009. Предварительный пан-опухолевый анализ показал, что пациенты с повышенным уровнем IL-8 в сыворотке в начале исследования имеют худшие результаты.

На Фиг. 8 представлен КМ-график общей выживаемости (OS) по квинтилю исходного уровня IL-8 для всех пациентов, получавших терапию, содержащую ниволумаб, в исследованиях CheckMate -017, -057, -067, и -025. Подтвержденный пан-опухолевый анализ подтвердил снижение выживаемости у пациентов с повышенными уровнями IL-8 в сыворотке в начале исследования.

На Фиг. 9 показаны КМ-графики общей выживаемости (OS) по квинтилю исходного уровня IL-8 для всех пациентов, получавших терапию, содержащую ниволумаб в каждом 3 фазе исследований в Фиг. 8. Анализ по типу опухоли показал снижение выживаемости у пациентов с повышенным уровнем IL-8 в сыворотке в начале исследования.

На Фиг. 10 показан анализ ROC кривой OS, PFS или ORR, а также подтвержденные объединенные данные исходного уровня IL-8 в сыворотке пациентов, получавших терапию, содержащую ниволумаб в исследованиях CheckMate -017, -057, -067 и -025. Чувствительность представляет собой истинно положительный результат, а 1-чувствительность представляет собой ложноположительный показатель, где «положительность» определяется как OS событие (в течение 12 месяцев) или PFS событие (в течение 6 месяцев) в течение 12-месячного OS или 6-месячного PFS, соответственно, и отвечающий за ORR. AUC = площадь под кривой; PFS = выживаемость без прогрессирования; ORR = процент пациентов с объективным ответом. Статистический анализ определяет порог исходного уровня IL-8 в сыворотке, ниже которого пациенты с большей вероятностью получают пользу от терапии на основе ниволумаба.

На Фиг. 11 показан OS ROC анализ данных CheckMate-067 для оценки относительной связи OS с исходными уровнями IL-8 в сыворотке на 7 неделе, и изменение относительно исходного уровня. Исходный уровень IL-8 или во время лечения на 7 неделе лучше связывался с OS, чем изменения от исходного уровня IL-8 у пациентов с меланомой.

На Фиг. 12 показана взаимосвязь экспрессии опухолевых генов и циркулирующие биомаркеры крови с исходными уровнями IL-8 в сыворотке у пациентов с меланомой в шести исследованиях. В столбцах 1-3, более темные, большие точки представляют собой более высокую позитивную взаимосвязь между уровнем IL-8 в сыворотке и показанным фактором. В столбцах 4-7, более темные, большие точки представляют собой более высокую негативную взаимосвязь между уровнем IL-8 в сыворотке и показанным фактором. Положительная взаимосвязь наблюдалась между опухолевой mRNA *CXCL8* и уровнем IL-8 в сыворотке по типам опухолей. CBC = полный анализ крови; IFN- γ = интерферон гамма; mel = меланома; MONO = моноцит; NEUT = нейтрофил.

На Фиг. 13А и 13В показаны корреляционные анализы у пациентов с меланомой с использованием исходных данных IL-8 в сыворотке, дихотомизированных по уровню IL-8 (≤ 23 пг/мл или > 23 пг/мл). 13А: Корреляция между опухолевой мРНК *CXCL8* и исходным уровнем IL-8 в сыворотке. 13В: Корреляция между Т-клеткой и сигнатур IFN- γ воспалительных генов, соответственно, и исходного уровня IL-8 в сыворотке. CR = полный ответ; NE = отсутствует оценка; PD = прогрессирование заболевания; PR = частичный ответ; SD = стабильность заболевания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены способы лечения рака антителами анти-IL-8 (напр., НуМах-IL8) и антителами анти-PD-1 (напр., ниволумаб) пациентов с определенными исходными уровнями IL-8 в сыворотке.

Определения

Для более легкого понимания описания настоящего изобретения сначала дают определения некоторым терминам. Дополнительные определения приведены в подробном описании.

Используемые в настоящем изобретении термины “IL-8” относятся к интерлейкину-8, который также известен в данной области техники как нейтрофил-активирующий белок, хемотаксический фактор и Т-клеточный хемотаксический фактор. Термин также относится и включает в себя любые варианты или изоформы, которые естественно экспрессируются клетками или экспрессируются клетками, трансфицированными с геном IL-8.

Используемый в настоящем изобретении термин “антитело” включает в себя полное антитело и любые антиген связывающие фрагменты (*т.е.*, “антигенсвязывающие части”) или их отдельные цепи. В одном варианте осуществления изобретения “антитело” относится к гликопротеину, содержащему по меньшей мере две тяжелых (H) цепи и две легких (L) цепи, связанных между собой дисульфидными связями, или его антигенсвязывающей части. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно обозначена здесь как V_H) и константного участка тяжелой цепи. В некоторых антителах природного происхождения константный участок тяжелой цепи состоит из трех доменов CH1, CH2 и CH3. В некоторых антителах природного происхождения каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно обозначена здесь как V_L) и константного участка легкой цепи. Константный участок легкой цепи состоит из одного домена CL. V_H и V_L области могут быть дополнительно подразделены на участки гипервариабельности, которые называются областью, определяющей комплементарность (CDR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми каркасная область (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDRs и четырех FRs, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат домен связывания, который взаимодействует с антигеном. Константные участки антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями хозяина или факторами, включая различные клетки иммунной системы (*напр.*, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) из классической системы комплимента.

Антитела обычно специфически связываются со своим родственным антигеном с высокой аффинностью, отражаемой константой диссоциации (K_D) от 10^{-5} до 10^{-11} М или менее. Как правило считается, что любая K_D больше, чем приблизительно 10^{-4} М правило определяет неспецифическое связывание. Используемое в настоящем изобретении антитело, которое “специфически связывается” с антигеном, относится к антителу, которое связывается с антигеном и по существу идентичными антигенами с высокой аффинностью, а значит имеет K_D 10^{-7} М или меньше, предпочтительно 10^{-8} М или меньше, еще более предпочтительно 5×10^{-9} М или меньше, и наиболее предпочтительно между 10^{-8} М и 10^{-10} М или меньше, но не связывается с высокой аффинностью с неродственными антигенами.

Антиген является "по существу идентичным" к данному антигену, если он проявляет высокую степень идентичности последовательности к данному антигену, например, если он проявляет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 95%, более предпочтительно по меньшей мере 97%, или наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% идентичности последовательности к последовательности данного антигена.

Иммуноглобулин может быть из любых общеизвестных изотипов, включая, но не ограничиваясь ими, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Изотип IgG у определенных видов делится на подклассы: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 у людей, и IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 у мышей. Иммуноглобулины, напр., IgG1, встречаются в нескольких аллотипах, которые отличаются друг от друга не более чем несколькими аминокислотами. "Антитело" включает, как пример, как природного происхождения, так неприродного происхождения антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие и нечеловеческие антитела; полностью синтетические антитела; и одноцепочечные антитела. Антитело может быть частью мультимера антитела (или мультимерного антитела), например, димера, тримера, тетрамера, пентамера и гексамера.

Используемый в настоящем изобретении термин "моноклональное антитело" относится к антителу, которое проявляет единственную специфичность и аффинность для конкретного эпитопа или композиции на основе антител, в которой все антитела проявляют единственную специфичность и аффинность для конкретного эпитопа. Соответственно, термин "человеческое моноклональное антитело" относится к антителу или композиции на основе антител, которые проявляют единственную специфичность связывания и которые имеют переменную область и, необязательно, константный участок, полученные из последовательностей зародышевого типа человеческого иммуноглобулина. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, человеческие моноклональные антитела получают с помощью гибридомы, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного нечеловекоподобного животного, *напр.*, трансгенной мыши, имеющей геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи слитой с иммортализованной клеткой.

"Человеческое" антитело (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как каркасные участки, так и CDR участки были получены из

последовательностей зародышевого типа человеческого иммуноглобулина. Кроме того, если антитело содержит константный участок, константный участок также может быть получен из последовательностей зародышевого типа человеческого иммуноглобулина. Антитела, описанные в настоящем изобретении, могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями зародышевого типа человеческого иммуноглобулина (*напр.*, мутации, введенные рандомно или сайт-специфический мутагенез *in vitro* или соматические мутации *in vivo*). Однако, используемый в настоящем изобретении термин "человеческое антитело", не предназначен для включения антител, у которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мыши, были привиты к последовательностям человеческого каркасного участка. Термины "человеческие" антитела и "полностью человеческие" антитела используются как синонимы.

"Гуманизированное" антитело относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR нечеловеческого антитела заменены соответствующими аминокислотами, полученными от человеческих иммуноглобулинов. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR гуманизированной формы антитела были заменены аминокислотами человеческих иммуноглобулинов, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в одном или нескольких участках CDR были без изменений. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы, если они не отменяют возможность антитела связываться с конкретным антигеном. "Гуманизированное" антитело сохраняет антигенную специфичность, схожую со специфичностью исходного антитела.

"Химерное антитело" относится к антителу, в котором переменные области были получены из одних видов, а константные участки были получены от других видов, такое как антитело, в котором переменные области были получены из антитела мыши, а константные участки были получены из человеческого антитела.

Используемый в настоящем изобретении термин "изотип" относится к классу антител (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE антитело), которые кодируются генами константного участка тяжелой цепи.

Используемый в настоящем изобретении термин “выделенное антитело” предназначен для определения антитела, которое по существу не содержит других антител, имеющих отличную антигенную специфичность.

"Запрограммированная смерть клетки-1 (PD-1)" относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на предварительно активированных Т-клетках *in vivo*, и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Используемый в настоящем изобретении термин "PD-1" включает в себя человеческий PD-1 (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1, и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полная последовательность hPD-1 приведена в GenBank Accession No. U64863.

"Лиганд запрограммированной клеточной смерти -1 (PD-L1)" является одним из двух гликопротеиновых лигандов клеточной поверхности для PD-1 (вторым является PD-L2), который подавляет активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Используемый в настоящем изобретении термин "PD-L1" включает в себя человеческий PD-L1 (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, и аналоги имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полная последовательность hPD-L1 приведена в GenBank Accession No. Q9NZQ7.

Используемые в настоящем изобретении термины “специфическое связывание”, “селективное связывание” и “селективно связывает” относится к связыванию антитела с эпитопом заранее определенного антигена. Как правило, антитело (i) связывается с равновесной константой диссоциации (K_D) приблизительно менее, чем 10^{-7} М, такой как приблизительно менее, чем 10^{-8} М, 10^{-9} М или 10^{-10} М или еще ниже, чем определяемая с помощью, например, методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) в приборе BIACORE 2000 с применением заранее определенного антигена в качестве анализата и антитела в качестве лиганда, или Scatchard-анализа связывания антитела с антиген-позитивными клетками, и (ii) связывается с заранее определенным антигеном с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза выше, чем его аффинность при связывании с неспецифическим антигеном (*например*, BSA, казеин) отличным от заранее определенного антигена или близкородственного антигена.

Также представлена “консервативная модификация последовательности” из приведенных в настоящем изобретении последовательностей, *например*, модификация

последовательностей, которые не отменяют связывания антитела, кодируемого нуклеотидной последовательностью или содержащего аминокислотную последовательность, с антигеном. Такая консервативная модификация последовательности включает в себя консервативные замены нуклеотида и аминокислоты, а также добавления и делеции нуклеотида и аминокислоты. Например, модификации могут быть введены в последовательность путем стандартных методов, известных в данной области, таких как сайт-специфический мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Консервативные аминокислотные замены включают в себя замены, в которых аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим похожую боковую цепь. Семейство аминокислотных остатков, имеющих похожие боковые цепи, было определено в данной области техники. Эти семейства включают в себя аминокислоты с основными боковыми цепями (*например*, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (*например*, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (*например*, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (*например*, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), боковые цепи с разветвлением при бета-углероде (*например*, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (*например*, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Методы идентификации нуклеотидных и аминокислотных консервативных замен, которые не исключают связывание с антигеном, известны из уровня техники (см., *например*, Brummell *et al.*, *Biochem.* 32:1180-1187 (1993); Kobayashi *et al.* *Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999); and Burks *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997)).

Для полипептидов термин “существенная гомология” указывает, что два полипептида или их указанные последовательности, когда они оптимально выравнены и сравнены, являются идентичными с соответствующими аминокислотными вставками или делециями на, по меньшей мере, приблизительно 80% аминокислот, обычно, по меньшей мере, приблизительно от 90% до 95%, и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно от 98% до 99.5% аминокислот.

Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией числа идентичных позиций совместно использованных последовательностями (*m.e.*, % гомологии = # идентичные позиции/общее количество # позиций x 100), принимая во

внимание количество гэпов и длину каждого гэта, который необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями может быть выполнено с использованием математического алгоритма, как описано в неограничивающих примерах ниже.

Процент идентичности между двумя нуклеотидными или аминокислотными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма E. Meyers и W. Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989)), который может быть включен в программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы весов замен остатков PAM120, штраф за удлинение гэта составляет 12 и штраф за гэп составляет 4. Дополнительно процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма Needleman и Wunsch (*J. Mol. Biol.* (48):444-453 (1970)), который может быть включен в программу GAP в программном обеспечении GCG (доступный по <http://www.gcg.com>), с использованием матрикса Blossum 62 или матрикса PAM250, и штраф за открытие гэта составляет 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, а штраф за продолжение гэта составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Описанные в настоящем изобретении последовательности нуклеиновых кислот и белков могут дополнительно быть использованы в качестве “искомой последовательности” для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации родственных последовательностей. Такие поиски могут выполняться с использованием NBLAST и XBLAST программ (версия 2.0) Altschul, *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. В настоящем изобретении описан поиск нуклеотидов BLAST, который может быть осуществлен с программой NBLAST, оценка = 100, длина слова = 12 для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекулам нуклеиновой кислоты. В настоящем изобретении описан поиск белков BLAST, который может быть осуществлен с программой XBLAST, оценка = 50, длина слова = 3 для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам белка. Для получения выравнивания гэпов в целях сравнения может быть использован Gapped BLAST, как описано в Altschul *et al.*, (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST могут быть использованы параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). См. www.ncbi.nlm.nih.gov.

Используемый в настоящем изобретении термин "введение" относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое вещество, субъекту с применением любого из различных методов и систем доставки, известных специалистам в данной области, например, внутривенное введение. Способы введения антител, описанных в настоящем изобретении, включают внутривенный, внутрибрюшинный, внутримышечный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например путем инъекции или инфузии. Фраза "парентеральное введение", используемая в настоящем изобретении, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило путем инъекции, и включает без ограничения внутривенные, внутрибрюшинный, внутримышечный, интраартеральный, субарахноидальный, внутрилимфатический, внутриочаговый, интракапсулярный, интраорбитальный, внутрисердечный, внутрикожный, транстрахеальный, подкожный, субкутикулярный, внутрисуставной, подкапсулярный, субарахноидальный, интраспинальный, эпидуральная и интратеральная инъекция и инфузия, а также электропорация *in vivo*. В другом варианте осуществления, описанное в настоящем изобретении антитело может быть введено непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназальный, пероральный, вагинальный, ректальный, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, несколько раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Используемый в настоящем изобретении термин "рак" относится к широкой группе заболеваний, характеризующимися неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Неконтролируемое клеточное деление может привести к образованию злокачественных опухолей или клеток, которые проникают в соседние ткани и могут метастазировать в отдаленные части организма через лимфатическую систему или кровоток.

Используемые в настоящем изобретении термины "лечить", "лечение" и "получающие лечение" относятся к любому типу вмешательства или процесса, выполняемые на субъекте или введение активного вещества субъекту с целью вызвать обратное развитие, облегчение, улучшения, ингибирования или замедления или предотвращения прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимические признаки, связанные с заболеванием. Лечение

может быть у субъекта, имеющего заболевание, или субъекта, не имеющего заболевания (например, для профилактики).

Термин “действующая доза” или “эффективная доза” определяется как количество, достаточное для достижения или, по меньшей мере, частичного достижения желаемого эффекта. "Терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" лекарственного средства или терапевтического вещества представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим веществом способствует регрессии заболевания о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, или предотвращение ухудшения или потери трудоспособности угнетения заболевания. Терапевтически эффективное количество или доза лекарственного средства включает в себя "профилактически эффективное количество" или "профилактически эффективную дозу", которая представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим веществом субъекту, подверженному риску развития заболевания или страдающему от рецидива заболевания, подавляет развитие или рецидив заболевания. Способность терапевтического вещества вызывать регрессию заболевания или подавлять развитие или рецидив заболевания может быть оценена с применением различных методов, известных специалисту в данной области, таких как во время клинических испытаний на людях, в системах экспериментальных моделях животных или путем анализа активности вещества в *in vitro* исследовании.

В качестве примера, противораковое вещество представляет собой лекарственное средство, которое способствует регрессии рака у субъекта. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака до момента удаления рака. "Способствует регрессии рака" означает введение эффективного количества лекарственного средства отдельно или в комбинации с противоопухолевым веществом, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного из симптомов заболевания, увеличивает частоту и продолжительность бессимптомных периодов заболевания, предотвращает ухудшение или потерю трудоспособности из-за заболевания, или иным образом облегчает симптомы

заболевания у пациента. Кроме того, термины "эффективность" и "действенность" в отношении лечения включают в себя как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии рака у пациента и/или продлевать выживаемость пациента, такую как продлевать выживаемость без прогрессирования заболевания или общую выживаемость. Под физиологической безопасностью понимаются уровень токсичности или другие побочные физиологические эффекты на клеточном уровне, уровне органов и/или уровне организма (нежелательные воздействия), возникающие в результате введения лекарственного средства.

В качестве примера для лечения опухолей, терапевтически эффективное количество или доза лекарственного средства предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли по меньшей мере приблизительно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 40%, еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 60%, и еще больше предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 80% по сравнению с субъектами, не получавшими лечения. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество или доза лекарственного средства полностью ингибирует рост клеток или рост опухоли, *т.е.*, предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли на 100%. Способность соединения ингибировать рост опухоли может быть оценена с использованием анализов, описанных *ниже*. В другом варианте осуществления, это свойство композиции может быть оценено путем изучения способности соединения ингибировать рост клеток, такое ингибирование может быть измерено *in vitro* с помощью исследований, известных специалисту в данной области. В других предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, регресс опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода по меньшей мере приблизительно 20 дней, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 40 дне, или наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 60 дней.

Термин "пациент" включает в себя человека или другие субъекты-млекопитающие, которые получают любое профилактическое или терапевтическое лечение.

Используемый в настоящем изобретении термин "субъект" включает в себя любого человека или отличное от человека животное. Например, способы и композиции,

описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы для лечения субъекта, страдающего от рака.

Используемый в настоящем изобретении термин “приблизительно” относится к любому значению, которое находится в пределах диапазона, определенного числом до $\pm 10\%$ от значения.

Антитела анти-IL-8

Антитела анти-IL-8, подходящие для использования в способе, описанном в данной заявке, могут быть моноклональными антителами. Могут быть также использованы антигенсвязывающие фрагменты таких антител. Примерные антитела анти-IL-8 или их антигенсвязывающие фрагменты, которые могут быть использованы в способах, описанных в настоящем изобретении, включают в себя, но не ограничиваются ими, раскрытые в патенте США No. 7,282,568 (содержание которого включено в настоящий заявку посредством ссылки). Также могут быть использованы другие, признанные в данной области техники, антитела анти-IL-8, например, антитела анти-IL8, раскрытые в опубликованных патентных заявках, таких как WO2009026117, WO2013166099, WO2014149733, WO2015017146, WO2015010100, WO2013106489, WO2013106485, US5831032, WO2006113643, US20050142136, WO2002077172, WO199858671, WO2003080117, WO200009560, WO199602576, WO1996022785, WO1997001354, WO199837200 и WO199937779, которые включены в настоящий заявку посредством ссылки. Для использования в способах, описанных в настоящем изобретении, также рассматриваются антитела, которые конкурируют с любыми из известных в данной области техники антителами анти-IL-8 за связывание с IL-8.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 или его антигенсвязывающая часть может быть 10F8, раскрытое в патенте США No. 7,282,568 (также называется как HuMax-IL8). Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, указанных в SEQ ID No: 1-3, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, указанных в SEQ ID No: 4-6.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 имеют одну или несколько из следующих характеристик:

- (a) ингибирует связывание IL-8 с его рецептами (CXCR1 и CXCR2);
- (b) ингибирует противовоспалительные эффекты, вызванные IL-8;
- (c) ингибирует хемотаксическую активность в отношении нейтрофилов, вызванную IL-8;
- (d) ингибирует приток кальция, индуцированный IL-8;
- (e) ингибирует IL-8-индуцированные изменения в уровнях экспрессии адгезивных молекул на нейтрофилах;
- (f) ингибирует IL-8-индуцированную повышенную экспрессию CD11b (Mac-1) и ингибирует IL-8-индуцированное пониженную экспрессию L-селектина на нейтрофилах;
- (g) не вступает в перекрестную реакцию с родственными хемокинами, выбранными из группы, состоящей из человеческого GRO-альфа, человеческого GRO-бета, человеческий IP-10 и человеческого NAP-2;
- (h) значительно ингибирует хемотаксис, вызванный биологическими жидкостями, которые содержат множество хемотаксических факторов, включающих IL-8.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий последовательность тяжелой цепи, указанную в SEQ ID NO: 9, и содержащий последовательность легкой цепи, указанную в SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит последовательности переменной области тяжелой и легкой цепи, которая по меньшей мере идентична на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% последовательностям

вариабельной области тяжелой и легкой цепи, указанных в SEQ ID No: 7 и 8, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, которые по меньшей мере идентичны на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% последовательностям тяжелой и легкой цепи, указанных в SEQ ID No: 9 и 10, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 представляет собой изотип, выбранный из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, секреторные IgA, IgD и IgE.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 имеет Fc область с одним или несколькими изменениями, известными в данной области, для того чтобы изменить функциональные или фармакокинетические свойства антитела (например, снижение или увеличение C1q связывания, комплементзависимую токсичность (CDC), FcγR связывание, антителозависимую клеточную токсичность (ADCC), и FcRn связывание).

Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут быть получены с использованием гибридомы и рекомбинантных методов, известных в данной области, таких как описанные в патентах США No. 4,376,110; 5,427,098; 5,508,717; 5,780,279; 5,571,698; 6,040,136; 7,427,665; 7,435,412; 7,408,041, Kohler and Milstein (1975) Nature 256:495-497; Harlow and Lane, Antibodies: a Laboratory Manual (1988) Cold Spring Harbor; Smith et al., Science 1985;225:1315-7; Parmley and Smith Gene 1988;73:305-18; De La Cruz et al., JBC 1988;263:4318-22; David et al., Cancer Metastasis Rev 1999;18:421-5; Taylor et al., Nucleic Acids research 1992;20:6287-95; Tomizuka et al., PNAS 2000;97:722-7 (содержание каждого из вышеперечисленных включено в настоящий заявку посредством ссылки). Например, антитела, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены путем культивирования клетки-хозяина (например, *E. coli* или эукариотических клеток, таких как CHO клетки, NS/0 клетки, HEK293 клетки, клетки растений, грибов, клетки дрожжей), которая была трансформирована вектором экспрессии, который включает один или несколько экспрессионных кассет, содержащих промотор, функционально связанный с последовательностью первой DNA, кодирующей сигнальный пептид, связанный с соответствующей рамкой считывания с последовательностью второй DNA, кодирующей

белок антитела. Затем белок антитела может быть собран и выделен. Подробные способы получения человеческих антител IL-8 (например, 10F8) с использованием трансгенных мышей, таких как HuMAb мышь, подробно описаны в патенте США 7,282,568, полное содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Антитела анти-PD-1 и PD-L1

Антитело анти-IL-8 может быть введено с антителом анти-PD-1 или антителом анти-PD-L1. PD-1 является ключевым рецептором иммунной контрольной точки, экспрессируемый активированными Т- и В-клетками и опосредует иммуносупрессию. PD-1 является членом семейства CD28 рецепторов, которое включает в себя CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 и BTLA. На клеточной поверхности были идентифицированы два гликопротеиновых лиганда для PD-1, Лиганд запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-L1) и лиганд запрограммированной клеточной смерти-2 (PD-L2), которые экспрессируются на антиген-презентирующих клетках, а также во многих опухолях человека и было показано, что они подавляют Т-клеточную активацию и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует высокую противоопухолевую активность в доклинических моделях.

HuMAbs, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, были раскрыты в патентах США No. 8,008,449 и 8,779,105. Другие моноклональные антитела анти-PD-1 были раскрыты, например, в патентах США No. 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 и 8,354,509, и публикации PCT No. WO 2012/145493. Было продемонстрировано, что каждое из анти-PD-1 HuMAbs, раскрытое в патенте США No. 8,008,449, обладает одной или несколькими из следующих характеристик: (a) связывается с человеческим PD-1 с K_D 1×10^{-7} М или меньше, как определено поверхностным плазмонным резонансом с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) фактически не связывается с человеческими CD28, CTLA-4 или ICOS; (c) увеличивает Т-клеточную пролиферацию в анализе Реакции Смешанных Лимфоцитов (MLR); (d) увеличивает выработку интерферона- γ в анализе MLR; (e) увеличивает секрецию IL-2 в анализе MLR; (f) связывается с человеческим PD-1 и PD-1 яванского макака; (g) ингибирует связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулирует ответ антиген-специфической памяти; (i) стимулирует выработку антител; и (j) ингибирует рост опухолевых клеток *in vivo*. Антитела анти-PD-1,

применяемые в настоящем изобретении, включают в себя антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и проявляют по меньшей мере одну, предпочтительно по меньшей мере пять из предшествующих характеристик.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб (также известный как "OPDIVO®"; ранее называемый 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) представляет собой антитело полностью человеческого IgG4 (S228P), ингибирующее иммунную контрольную точку PD-1, которое селективно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление противоопухолевых функций Т-клеток (патент США No. 8,008,449; Wang *et al.*, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56). Ниволумаб также может называться как BMS-936558, MDX-1106 ONO-4538, или его регистрационным номером CAS Registry No. 946414-94-4, и раскрыто как антитело 5C4 в WO 2006/121168, включенном в настоящий заявку посредством ссылки в полном объеме и во всех отношениях. Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело, которое специфически связывается с PD-1 и содержит вариабельную область тяжелой цепи, представленную как SEQ ID NO: 17, и вариабельную область легкой цепи, представленную как SEQ ID NO: 18. Ниволумаб может быть также описан как антитело, содержащее CDR1 тяжелой цепи, имеющий аминокислоты 24-34 SEQ ID NO: 17, CDR2, тяжелой цепи, имеющий аминокислоты 50-56 SEQ ID NO: 17, и CDR3, тяжелой цепи, имеющий аминокислоты 89-97 SEQ ID NO: 17; и содержащее CDR1 легкой цепи, имеющий аминокислоты 31-35 SEQ ID NO: 18, CDR2, легкой цепи, имеющий аминокислоты 50-66 SEQ ID NO: 18, и CDR3, легкой цепи, имеющий аминокислоты 99-102 SEQ ID NO: 18. Последовательности тяжёлой и легкой цепи ниволумаба приведены в SEQ ID No: 19 и 20. Также рассматриваются антитела анти-PD-1, содержащие последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепи, которые по меньшей мере идентичны на 85%, 90%, 95%, 98%, или 99% с последовательностями вариабельной области тяжелой и легкой цепи, представленными в SEQ ID No: 17 и 18, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело-PD-1 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, которые по меньшей мере идентичны на 85%, 90%, 95%, 98%, или 99% последовательностям тяжелой и легкой цепи, представленных в SEQ ID No: 19 и 20, соответственно. Фармацевтические композиции из ниволумаба включают в себя все фармацевтически

приемлемые композиции, содержащие ниволумаб и один или несколько растворителей, носителей и/или наполнителей. Ниволумаб может быть введен путем I.V.

В одном варианте настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (также известный как "KEYTRUDA[®]", ламбролизумаб и МК-3475) представляет собой моноклональное антитело IgG4, нацеленное против человеческого рецептора PD-1 клеточной поверхности (запрограммированная клеточная смерть-1 или запрограммированная гибель клетки-1). Пембролизумаб описан, например, в патентах США No. 8,354,509 и 8,900,587; *см. также* <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (последний доступ: 14 декабря 2014). Пембролизумаб был одобрен FDA для лечения рецидивирующей или резистентной меланомы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 представляет собой MEDI0608 (раньше AMP-514), которое является моноклональным антителом. MEDI0608 был описан, например в патенте США No. 8,609,089B2 или в <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047> (последний доступ 14 декабря 2014).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 представляет собой Пидилизумаб (СТ-011), который является гуманизированным моноклональным антителом. Пидилизумаб был описан в патенте США No. 8,686,119 B2 или WO 2013/014668 A1. Специфичность СТ-011 для связывания PD-1 была поставлена под сомнение.

Применяемые антитела анти-PD-1 для раскрытых композициях также включают выделенные антитела, которые связываются специфически с человеческим PD-1 и конкурируют или перекрестно конкурируют за связывание с человеческим PD-1 с ниволумабом (*см.*, например, патенты США No. 8,008,449 и 8,779,105; WO 2013/173223) или другие антитела анти-PD-1.

Антитела анти-PD-1, подходящие для использования в раскрытых композициях, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2, и ингибируют иммуносупрессивный эффект сигнального пути PD-1. В некоторых композициях или способах, раскрытых в настоящем изобретении, "антитело" анти-PD-1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с рецептором PD-1 и

проявляет функциональные свойства, схожие со свойствами целых антител в ингибировании связывания лиганда и активации иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитела анти-PD-1 или их антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с человеческим PD-1. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, антитела анти-PD-1 или их антигенсвязывающая часть представляет собой химерные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела или их части. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело представляет собой гуманизированное антитело. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело представляет собой человеческое антитело. Могут быть использованы изоформы антитела IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 или его антигенсвязывающая часть содержит константный участок тяжелой цепи, который представляет собой изоформы человеческого IgG1 или IgG4. В некоторых других вариантах осуществления настоящего изобретения, последовательность константного участка тяжелой цепи IgG4 антитела анти-PD-1 или его антигенсвязывающей части содержит мутацию S228P, которая заменяет остаток серина в шарнирной области остатком пролина, как правило, находящемся в соответствующей позиции в антителах изоформы IgG1. Эта мутация, которая присутствует в ниволумабе, предотвращает обмен Fab-фрагментами с эндогенными антителами IgG4, сохраняя при этом низкую аффинность к активации Fc рецепторов, связанных с антителами IgG4 дикого типа (Wang *et al.*, 2014). В еще других вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело содержит константный участок легкой цепи, который представляет собой человеческий константный участок каппа или лямбда. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 или его антигенсвязывающая часть представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, любые терапевтические способы, описанные в настоящем изобретении, включающие введение антитела анти-PD-1, антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, анти-PD-1 Ab представляет собой пембролизумаб. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 является выбранным из человеческих антител 17D8, 2D3,

4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, описанных в патенте США No. 8,008,449. В еще других вариантах осуществления настоящего изобретения, анти-PD-1 Ab представляет собой MEDI0608 (раньше AMP-514), AMP-224, или Пидилизумаб (CT-011).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело для введения с антителом анти-IL-8 представляет собой антитело анти-PD-L1. Поскольку анти-PD-1 и анти-PD-L1 нацелены на один и тот же сигнальный путь и, как показали клинические испытания, показывают одинаковые уровни эффективности при различных видах рака, антитело анти-PD-L1 может быть заменено антителом анти-PD-1 в любом терапевтическом способе или композиции, раскрытых в настоящей заявке. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-L1 представляет собой BMS-936559 (раньше 12A4 или MDX-1105) (см, например, патент США No. 7,943,743; WO 2013/173223), или антитело, которое содержит CDRs или переменные области 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 и 13G4, которые были описаны в публикации PCT WO 07/005874 и патенте США No. 7,943,743. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-L1 представляет собой MEDI4736 (также известное как Anti-B7-H1), MPDL3280A (также известное как RG7446, атезолизумаб и TECENTRIQ), MSB0010718C (WO2013/79174), или rHigM12B7. Любое из антител анти-PD-L1, раскрытое в WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/145493, патентах США No. 7,635,757 и 8,217,149 и публикациях патентных заявок США No. 2009/145493, может также быть использовано. Антитела анти-PD-L1, которые конкурируют с и/или связываются с теми же эпитопами, что и любое из этих антител, могут также быть использованы для лечения, описанного в настоящем изобретении.

Таким образом, как правило, вещество антагонист PD-1/PD-L1, которое может быть использовано в способах, описанных в настоящем изобретении, включает в себя ниволумаб, пембролизумаб, ателозилумаб, дурвалумаб, REGN2810, PDR001, AMP-514 (MEDI0608), AMP-224, BGB-A317 или PD-1 или антагонист PD-L1, описанный в любой из следующих публикаций: WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335 и WO 2011/161699.

Фармацевтические композиции

Кроме того, представлены композиции, например, фармацевтические композиции, содержащие антитела анти-IL-8 в комбинации с антителами анти-PD-1 (например,

ниволумаб), приготовленные вместе или отдельно с фармацевтически приемлемым носителем. Используемый в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает в себя любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые вещества, изотонические и замедляющие абсорбцию вещества, и тому подобное, которое является физиологически совместимым. Предпочтительно, носитель подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии).

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут включать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей. "Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая сохраняет желаемую биологическую активность исходного соединения и не вызывает каких-либо нежелательных токсикологических эффектов (см. *например*, Berge, S.M., *et al.* (1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19). Примеры таких солей включают в себя кислотно-аддитивные соли и соли присоединения основания. Кислотно-аддитивные соли включают в себя соли, полученные от нетоксичных неорганических кислот, таких как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромистоводородная, йодистоводородная, фосфорная и тому подобное, а также из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и тому подобное. Соли присоединения оснований включают в себя соли, полученные из щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций и тому подобное, а также из нетоксичных органических аминов, таких как N, N'-дибензилэтилендиамин, N-метилглюкамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, прокаин и тому подобное.

Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, может также включать фармацевтически приемлемый антиоксидант. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный

гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) хелатирующие металлы агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, описанных в настоящем изобретении, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может быть сохранена, например, с помощью использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение наличия микроорганизмов может быть обеспечено как процедурами стерилизации *выше*, так и с помощью включения различных антибактериальных и противогрибковых веществ, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть желательно включить в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, длительное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть достигнуто с помощью включения агентов, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент является несовместимым с активным соединением, предполагается его применение в фармацевтических композициях, описанных в настоящем изобретении.

Терапевтические композиции обычно должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть получена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может быть растворителем или

дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, с помощью использования покрытия, такого как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута с помощью включения в композицию агента, который задерживает абсорбцию, например, солей моностеарата и желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизационной микрофльтрацией. Обычно, дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных здесь. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и лиофильная сушка (лиофилизация), которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Способы лечения рака/протоколы лечения

В настоящем изобретении предлагаются способы лечения субъекта, страдающего от раком (например, солидной опухоли на поздней стадии), комбинированной терапией, включающей антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1, где исходные уровни IL-8 в сыворотке крови у субъекта выше нижнего предела количественного определения (LLOQ). Уровни IL-8 в сыворотке могут быть обнаружены с использованием стандартных анализов, известных в данной области, таких как коммерческий ELISA, который обнаруживает как мономерную, так и димерную форму IL-8 (например, набор Human IL-8 ELISA; BD Bioscience Pharmingen). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имеют исходные уровни IL-8 в сыворотке по меньшей мере или >10 пг/мл, 9

пг/мл, 8 пг/мл, 7 пг/мл, 6 пг/мл, 5 пг/мл, 4 пг/мл, 3 пг/мл, 2 пг/мл или 1 пг/мл, например, согласно оценке с помощью ELISA (например, сэндвич-ELISA). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имеют исходные уровни IL-8 в сыворотке > 10 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 можно вводить субъекту, страдающему от рака, например, солидной опухоли на поздней стадии, в виде комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 в фиксированной дозе 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2900 мг или 3000 мг антитела анти-IL-8-, один раз каждую неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые 3 недели, один раз каждые 4 недели, один раз каждые 5 недель, один раз каждые 6 недель, один раз каждые 7 недель или один раз каждые 8 недель. Лечение может проводиться, например, в виде 2-недельных циклов или 4-недельных циклов, например, одного 4-недельного цикла, двух 4-недельных циклов, трех 4-недельных циклов, четырех 4-недельных циклов, пяти 4-недельных циклов, шести 4-недельных циклов или более, например, до, например, 26 4-недельных циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, один цикл составляет 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 могут быть введены в День 1 каждого цикла.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 может быть введено в фиксированной дозе, например, 100-500 мг, 200-500 мг, 300-500 мг, 400-500 мг, 450-500 мг, 460- 490 мг, 470-490 мг, 240 мг, 360 мг или 480 мг.

Примеры комбинированной терапии включают антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть введено первым с последующим введением антитела PD-1. Например, антитело анти-IL-8 может быть введено путем инфузии в течение 60-120 минут с последующей инфузией антитела анти-PD-1 в течение 30-60 минут. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 может быть введено путем инфузии в течение 30-60 минут с последующей инфузией антитела анти-IL-8 в течение 60-120 минут.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть введено в фиксированной дозе 2400 мг или около 2400 мг путем инфузии в течение 120 минут. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть введено в фиксированной дозе 1200 мг или около 1200 мг путем инфузии в течение 60 минут. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть введено в фиксированной дозе 600 мг или около 600 мг путем инфузии в течение 60 минут. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 может быть введено в фиксированной дозе 480 мг или около 480 мг путем инфузии в течение 30 минут.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 (например, 10F8 или NuMax-IL8) может быть введено в фиксированной дозе 2400 мг или около 2400 мг путем инфузии в течение 120 минут с последующим периодом наблюдения 30 минут и затем может быть введено антитело анти-PD-1 (например, ниволумаб) в фиксированной дозе 480 мг путем инфузии в течение 30 минут

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 (например, 10F8 или NuMax-IL8) может быть введено в фиксированной дозе 1200 мг или около 1200 мг путем инфузии в течение 60 минут с последующим периодом наблюдения 30 минут и затем может быть введено антитело анти-PD-1 (например, ниволумаб) в фиксированной дозе 480 мг путем инфузии в течение 30 минут.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 (например, 10F8 или NuMax-IL8) может быть введено в фиксированной дозе 600 мг или около 600 мг путем инфузии в течение 60 минут с последующим периодом наблюдения 30 минут и затем может быть введено антитело анти-PD-1 (например, ниволумаб) в фиксированной дозе 480 мг путем инфузии в течение 30 минут

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 может быть введено одновременно и их могут быть комбинированы.

Примерная комбинированная терапия включает введение антитела анти-IL-8 в комбинации с ниволумабом. Ниволумаб может быть введен в фиксированной дозе 240 мг, 360 мг или 480 мг каждые две или четыре недели.

Антитело анти-IL-8 (например, 10F8 или NuMax-IL8) для введения путем инфузии может быть представлено в виде композиции 1 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6

мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл или более. В некоторых варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть представлено в виде композиции в концентрации 20 мг / мл.

Антитело анти-PD-1 (например, ниволумаб) для введения путем инфузии может быть представлено в виде лекарственной формы с концентрацией 1 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл 6. мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл или более. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 может быть предоставлено в виде лекарственной формы с концентрацией 10 мг/мл.

Примерная комбинированная терапия лечение включает введение субъекту, страдающему от солидной опухоли на поздней стадии, фиксированной дозы антитела анти-IL-8 600 мг и фиксированной дозы антитела анти-PD-1 (например, ниволумаба) 480 мг, вводимых вместе или раздельно, в виде одной или двух IV инфузий, например, в течение 30-60 минут каждая, каждые 2 или 4 недели.

Лечение может включать введение субъекту, страдающему от солидной опухоли на поздней стадии, фиксированной дозы антитела анти-IL-8 1200 мг и фиксированной дозы антитела анти-PD-1 480 мг, вводимых вместе или раздельно, в виде одной или двух IV инфузий, например, в течение 30-60 минут каждая, каждые 2 или 4 недели.

Лечение может включать введение субъекту, страдающему от солидной опухоли на поздней стадии, фиксированной дозы антитела анти-IL-8 2400 мг и фиксированной дозы антитела анти-PD-1 480 мг, вводимые вместе или раздельно, в виде одной или двух IV инфузий, например, в течение 30-120 минут каждая, каждые 2 или 4 недели.

Подходящие протоколы для лечения солидной опухоли (например, солидной опухоли на поздней стадии) у человека с определяемыми уровнями сывороточного IL-8 включают, например, введение субъекту эффективного количества каждого из:

(a) антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8, и

(b) антитело анти-PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и

домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, способ может включать, по меньшей мере, один цикл введения. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один цикл введения может представлять собой период в одну неделю или 7 дней, 2 недели или 14 дней, 3 недели или 21 день, 4 недели или 28 дней, 5 недель или 35 дней, или 6 недель, или 42 дня. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, для каждого из по меньшей мере одного цикла одна дозу антитела анти-IL-8 может быть введена в фиксированной дозе в диапазоне от 100 до 10000 мг, от 200 до 400 мг, от 400 до 600 мг, от 600 мг до 800 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 2000 мг, от 2000 до 2200 мг, от 2200 до 2400 мг, от 2400 до 3000 мг, от 3000 до 3600 мг или от 3600 до 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, одна доза антитела анти-IL-8 может быть введена в фиксированной дозе 600 мг, 1200 мг или 2400 мг или в фиксированной дозе приблизительно 600 мг, 1200 мг или 2400 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, одна доза антитела антиPD-1 может быть введена в дозе в диапазоне от 120 до 600 мг, от 240 до 360 мг или от 360 до 480 мг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, одна доза антитела анти-PD-1 может быть введена в фиксированной дозе 120 мг, 240 мг, 360 мг или 480 мг или в фиксированной дозе приблизительно 120 мг, 240 мг, 360 мг или 480 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, лечение включает в себя до 13 циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, лечение включает в себя до 26 циклов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, лечение включает в себя до 52 циклов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, рак у пациента прогрессировал или рецидивировал после терапии анти-PD-1 или анти-PD-L1. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 могут быть введены в качестве второй линии лечения (например, после первоначального или первого лечения, в том числе после рецидива и/или когда первое лечение не удалось, например, после лечения первой линии PD-(L)1).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 могут быть введены в следующих дозах:

- (a) 2400 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1;
- (b) 1200 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1;

или

- (c) 600 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, доза антитела анти-IL-8 и/или антитела анти-PD-1 может изменяться со временем. Например, антитело анти-IL-8 и/или антитело анти-PD-1 может быть сначала введено в высокой дозе и со временем может быть доза снижена. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 и/или антитело анти-PD-1 может быть сначала введено в низкой дозе и со временем доза может увеличиваться.

В другом аспекте, изобретение относится к любому из вышеупомянутых вариантов осуществления, где антитело анти-PD-1 заменено или объединено с антителом анти-PD-L1 или антителом анти-PD-L2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит CDR1 вариательной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, CDR2 вариательной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2, CDR3 вариательной области тяжелой цепи, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 3, CDR1 вариательной области легкой цепи, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 4, CDR2 вариательной области легкой цепи, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5, CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит вариательные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, указанные в SEQ ID No: 7 и 8, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, указанные в SEQ ID No: 9 и 10, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит вариательную область тяжелой и легкой цепи, последовательности которых по меньшей мере идентичны на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% последовательностями вариательной области

тяжелой и легкой цепи, указанным в SEQ ID No: 7 и 8, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, которые по меньшей мере идентичны на 85%, 90%, 95%, 98%, или 99% последовательностям тяжелой и легкой цепи, указанным в SEQ ID No: 9 и 10, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащие последовательности, указанные в SEQ ID No: 11-13, соответственно, и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащие последовательности, указанные в SEQ ID No: 14-16, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 содержит последовательности вариабельных областей тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 17 и 18, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 19 и 20, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 содержит последовательности вариабельных областей тяжелой и легкой цепи, которые по меньшей мере идентичны на 85%, 90%, 95%, 98% или 99% последовательностям вариабельных областей тяжелой и легкой цепи, указанных в SEQ ID No: 17 и 18, соответственно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-PD-1 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, которые по меньшей мере идентичны на 85%, 90%, 95%, 98%, или 99% последовательностям тяжелой и легкой цепи, указанных в SEQ ID No: 19 и 20, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть введено субъектам, у которых солидная опухоль связана с раком, выбранным из группы, состоящей из меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), почечно-клеточного рака (RCC), тройного негативного рака молочной железы (TNBC), колоректального рака (CRC), аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDA) и гепатоцеллюлярной карциномы (HCC).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, солидная опухоль может быть выбрана из меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), плоскоклеточного NSCLC, не плоскоклеточного NSCLC, почечно-клеточного рака, трижды негативного рака молочной железы, колоректального рака, аденокарциномы протоков поджелудочной железы и гепатоклеточной карциномы, рака пищевода, рака желудка, рака

прямой кишки, плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака предстательной железы, например метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) или кастрационно-чувствительного рака предстательной железы (CSPC), мультиформной глиобластомы (GBM), рака мочевого пузыря, новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли позвоночника, рака головного мозга, глиомы ствола мозга, рака головы и шеи, рака поджелудочной железы (PAC), рака печени, гепатомы, рака желудка, рака почки, рака толстой кишки, эмбрионально-клеточной опухоли, детской саркомы, синоназальному раку из натурального киллера, рака кожи, рака костей, рака молочной железы, рака шейки матки, карциномы шейки матки, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, рака яичников, рака эндометрия, карциномы эндометрия, карциномы влагалища, карциномы вульвы, рака заднепроходной области, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака мочеиспускательного канала, рака мочеточника, рака полового члена, рака почечной лоханки, ацидофильной аденомы, рабдомиосаркомы, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, солидной опухоли детского возраста, рака, вызванного окружающей средой, рака, связанного с вирусом, рака вирусного происхождения и любой комбинации этих видов рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, рак представляет собой запущенный, неоперабельный, метастатический, трудно поддающийся лечению рак и/или рецидивирующий рак.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, способы, описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы для лечения рака, который представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. Гематологическая злокачественная опухоль включает в себя опухоли жидких тканей, происходящие из двух основных линий клеток крови, *т.е.*, линии миелоидных клеток (которая продуцирует гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, макрофаги и тучные клетки) или линия лимфоидных клеток (которая продуцирует В, Т, NK и плазматические клетки), включая все виды лейкозов, лимфом и миелом. Гематологические злокачественные опухоли, которые можно лечить с применением предложенных комбинированных терапий, включают в себя, например, злокачественные опухоли, выбранные из острого лимфобластного лейкоза

(ALL), острой миелоцитарной лейкемии (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHLs), множественной миеломы, вялотекущей миеломы, моноклональной гаммапатии неясного генеза (MGUS), прогрессирующих, метастатических, трудно поддающихся лечению и/или рецидивирующих гематологических злокачественных опухолей, и любой комбинации указанных гематологических злокачественных опухолей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гематологическая злокачественная опухоль представляет собой рак, выбранный из острых, хронических, лимфоцитарных (лимфобластных) и/или миелогенных лейкозов, таких как ALL, AML, CLL и CML; лимфомы, такой как HL, NHL, из которых приблизительно 85% представляют собой В-клеточные лимфомы, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфому из клеток мантийной зоны, В-клеточные лимфому из клеток маргинальной зоны (лимфома, связанная с лимфоидной тканью слизистой оболочкой (MALT), узловая В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны и В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки), лимфому Беркитта, лимфоплазмацитоидную лимфому (LPL; также известную как болезнь Вальденстрема (WM)), волосисто-клеточную лимфому и первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), неходжкинскую лимфому, которые представляют собой Т-клеточные лимфомы, включающие предшественников Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза, Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза (T-Lbly/T-ALL), периферические Т-клеточные лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (CTLC, т.е. грибовидный микоз, синдром Сезари и другие), взрослые Т-клеточные лимфомы/лейкозы, ангиоиммунобластные Т-клеточные лимфомы, назальный тип внеузловой Т-клеточной лимфомы из натуральных киллеров, кишечную энтеропатийно-связанную Т-клеточную лимфому (EATL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) и неутонченную периферическую Т-клеточную лимфому, острую миелоидную лимфому, лимфоплазмацитоидную лимфому, моноцитоидную В-клеточную лимфому, ангиоцентрическую лимфому, кишечную Т-клеточную лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство, истинную гистиоцитарную лимфому, первичную

выпотную лимфому, диффузную гистиоцитарную лимфому (DHL), иммунобластическую крупноклеточную лимфому и В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников; миеломы, такие как множественная миелома, вялотекущая миелома (также называемая невыраженная миелома), моноклональную гаммопатию неясного генеза (MGUS), солитарную плазмцитому, миелому IgG, миелому легких цепей, несекреторную миелому и амилоидоз; и любые комбинации указанных гематологических злокачественных опухолей. Предложенные способы также применимы для лечения распространенных, метастатических, рефрактерных и/или рецидивирующих гематологических злокачественных опухолей.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, опухоль является метастатической. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, опухоль является рецидивирующей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, опухоль является неоперабельной. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, опухоль является метастатической, рецидивирующей и/или неоперабельной.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъект страдает от рака, выбранного из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), меланомы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака толстой кишки, почечно-клеточной карциномы (RCC), мелкоклеточного рака легких (SCLC), трижды негативного рак молочной железы (TNBC), колоректальный рак (CRC), гепато-целлюлярной карциномы (HCC), мезотелиомы, рака предстательной железы, например, метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) или кастрационно-чувствительного рака предстательной железы (CSPC), множественной миеломы и комбинации указанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъект страдает от рака, выбранного из NSCLC, меланомы, RCC, TNBC, CRC, HCC, рака поджелудочной железы и комбинаций указанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления, субъект страдает от рака, выбранного из NSCLC, меланомы и RCC и комбинаций указанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъект страдает от рака предстательной железы, например, метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (mCRPC) или кастрационно-чувствительного рака предстательной железы (CSPC).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть введено в комбинации с антителом анти-PD-1 (например, ниволумабом). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело анти-IL-8 может быть введено в комбинации с антителом анти-PD-1 (например, ниволумабом) субъектам с гистологически или цитологически подтвержденной солидной опухолью, которая в прогрессирующей стадии (метастатической, рецидивирующей и/или неоперабельной) с измерением проявления болезни согласно RECIST v1.1, и имеющим статус Восточная объединённая онкологическая группа 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты, страдающие от солидной опухоли, например, солидной опухоли на поздней стадии, такой как NSCLC, получают лечение с антителом анти-IL-8 в виде комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 (например, ниволумабом), субъекты имели гистологически и цитологически подтвержденную, прогрессирующую (т.е., неоперабельную или метастатическую) NSCLC как плоскоклеточную, так и неплоскоклеточную гистологию; субъекты имели рентгенологически подтвержденное прогрессирующее или рецидивирующее заболевание в ходе или в течение 3 месяцев после терапии анти-PD-(L)1 (вводили как монотерапию или как часть комбинации); субъекты не имели промежуточной системной терапии между лечением анти-PD-(L)1 и комбинированным лечением; субъекты имели документально зафиксированный статус PD-(L)1; субъекты получали платиносодержащую химиотерапию в рецидивирующих или метастатических форм рака; субъекты имели известный EGFR и ALK статус; и/или субъекты имели предшествующее прогрессирование или непереносимость одобренной терапии, если они скрывали генетические изменения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты страдают от солидной опухоли, например, солидной опухоли на поздней стадии, такой как RCC (например, со светлоклеточным компонентом), получали лечение с антителом анти-IL-8 в качестве комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 (например, ниволумабом), субъекты имели рентгенологически подтвержденное прогрессирующее или рецидивирующее заболевание либо в ходе, либо в течение 3 месяцев после терапии анти-PD-(L)1 (вводили как монотерапию или как часть комбинации); субъекты не имели никакой интервенционной системной терапии между лечением анти-PD-(L)1 и комбинированным

лечением; и/или субъекты получали по меньшей мере 1, но не более 2 предыдущих схем антиангиогенной терапии (включая, но не ограничиваясь этим, бевацизумаб, акситиниб, кабозантиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб и тивозаниб) на рецидивирующих или метастатических формах рака.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты страдают от солидной опухоли, например, солидной опухоли на поздней стадии, такой как меланома, получали лечение с антителом анти-IL-8 в виде комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 или антителом анти-PD-L1, например, ниволумабом, субъекты имели гистологически подтвержденную, неоперабельную III Стадию или IV Стадию меланомы, как указано в системе стадирования Американского объединенного комитета по изучению рака; субъекты имели зафиксированный статус PD-L1; субъекты имели рентгенологически подтвержденное прогрессирующее или рецидивирующее заболевание либо в ходе, либо в течение 3 месяцев после монотерапии анти-PD-(L)1 или после комбинированной терапии компонента анти-PD- (L) 1 с другим агентом, включая, но не ограничиваясь этим, анти-CTLA-4; и/или субъекты имели известный статус мутации BRAF (V600).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты, страдающие от солидной опухоли, например солидной опухоли на поздней стадии, такой как трижды негативный рак молочной железы (TNBC), получали лечение с антителом анти-IL-8 в качестве комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 или антителом анти-PD-L1, например, ниволумабом, у субъектов имелся гистологически подтвержденный, местно-распространенный, неоперабельный или метастатический TNBC; субъекты имели отрицательный эстроген-рецептор/прогестерон-рецептор и HER2 статус; и/или субъекты имели рентгенологически подтвержденное прогрессирование начиная с или непереносимость (или не являлись кандидатами для) по меньшей мере 1 линии стандартной терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты, страдающие от солидной опухоли, например солидной опухоли на поздней стадии, такой как колоректальный рак (CRC), получали лечение с антителом анти-IL-8 в качестве комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 или антителом анти-PD-L1, например, ниволумабом, субъекты имели гистологически подтвержденный, местно-

распространенный, неоперабельный или метастатический CRC; субъекты имели известный статус микросателлитной нестабильности (MSS) (например, экспрессию MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 с помощью иммуногистохимии (ИHC) или отсутствие нестабильности в микросателлитных маркерах с помощью полимеразной цепной реакции (PCR)); субъекты имели рентгенологически подтвержденное прогрессирование начиная с или непереносимость (или не являлись кандидатами для) по меньшей мере 1 линии стандартной терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты, страдающие от солидной опухоли, например солидной опухоли на поздней стадии, такой как протоковая карцинома поджелудочной железы (PDC), получали лечение с антителом анти-IL-8 в качестве комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 или антителом анти-PD-L1, например, ниволумабом, субъекты имели гистологически подтвержденный, местно-распространенный, неоперабельный или метастатический PDC; и/или субъекты имели рентгенологически подтвержденное прогрессирование начиная с или непереносимость (или не являлись кандидатами для) по меньшей мере 1 линии стандартной терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты, страдающие от солидной опухоли, например солидной опухоли на поздней стадии, такой как гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), получали лечение с антителом анти-IL-8 в качестве комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 или антителом анти-PD-L1, например, ниволумабом, у субъектов была гистологически подтвержденная ГЦК, которая не подходила для аблативных методов или пересадки печени; субъекты, у которых наблюдалось прогрессирование после местно-региональной терапии ГЦК, имели завершенную местно-региональную терапию ГЦК по крайней мере за 4 недели до базового сканирования; субъекты вносили все острые токсические эффекты любого предшествующего местного лечения в Критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений (CTCAE) v4.03 оценка > 1 Национального института рака (NCI) или были признаны необратимыми; субъекты ранее имели прогрессирующее заболевание или не переносили, по меньшей мере, 1 линию терапии или отказались от лечения сорафенибом; субъекты имели класс A по Чайлд-Пью (6 баллов или меньше); субъекты имели известный статус поверхностного антигена гепатита В, антитела к поверхностному

антигену вируса гепатита В, антитела к капсидному антигену вируса гепатита В, ПЦР дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и ПЦР рибонуклеиновой кислоты (РНК) гепатита С; субъекты, имеющие инфекцию гепатита В, имели вирусную нагрузку ДНК гепатита В <100 МЕ/мл и проходили противовирусную терапию; субъекты, имеющие инфекцию гепатита В, не имели сопутствующей инфекции гепатитом С или гепатитом D; субъекты, имеющие ВГС-инфекцию, проходили противовирусную терапию.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем изобретении, субъекты могут получать лечение с антителом анти-IL-8 в качестве комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 или антителом анти-PD-L1, например, ниволумабом и антителом анти-CTLA-4, например, ипилимумабом.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем изобретении, субъекты имели уровни сывороточного IL-8 выше LLOQ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке >10 пг/мл, как оценивали, например, с помощью сэндвич-ELISA. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели уровни исходные уровни IL-8 в сыворотке > 0.1 пг/мл, > 1 пг/мл, > 2 пг/мл, > 3 пг/мл, > 4 пг/мл, > 5 пг/мл, > 6 пг/мл, > 7 пг/мл, > 8 пг/мл, > 9 пг/мл, > 10 пг/мл, > 11 пг/мл, > 12 пг/мл, > 13 пг/мл, > 14 пг/мл, > 15 пг/мл, > 16 пг/мл, > 17 пг/мл, > 18 пг/мл, > 19 пг/мл, > 20 пг/мл, > 21 пг/мл, > 22 пг/мл, > 23 пг/мл, > 24 пг/мл, > 25 пг/мл, > 26 пг/мл, > 27 пг/мл, > 28 пг/мл, > 29 пг/мл, > 30 пг/мл, > 31 пг/мл, > 32 пг/мл, > 33 пг/мл, > 34 пг/мл, > 35 пг/мл, > 40 пг/мл, > 45 пг/мл, или > 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке по меньшей мере 1 пг/мл, 2 пг/мл, 3 пг/мл, 4 пг/мл, 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл, 20 пг/мл, 21 пг/мл, 22 пг/мл, 23 пг/мл, 24 пг/мл, 25 пг/мл, 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, 30 пг/мл, 31 пг/мл, 32 пг/мл, 33 пг/мл, 34 пг/мл, 35 пг/мл, 40 пг/мл, 45 пг/мл, 50 пг/мл, 55 пг/мл, 60 пг/мл, 65 пг/мл, 70 пг/мл, 75 пг/мл, или 80 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке по меньшей мере 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл, 20 пг/мл, 21 пг/мл, 22 пг/мл, 23 пг/мл, 24 пг/мл, 25 пг/мл, 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, или 30 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке по меньшей мере 20 пг/мл, 21 пг/мл, 22 пг/мл, 23 пг/мл, 24 пг/мл, или 25 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке по меньшей мере 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, или 30 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке меньше или равные 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл, 20 пг/мл, 21 пг/мл, 22 пг/мл, 23 пг/мл, 24 пг/мл, 25 пг/мл, 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, 30 пг/мл, 32 пг/мл, 34 пг/мл, 36 пг/мл, 38 пг/мл, 40 пг/мл, 42 пг/мл, 44 пг/мл, 46 пг/мл, 48 пг/мл, или 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке меньше или равные 23 пг/мл, 24 пг/мл, 25 пг/мл, 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, или 30 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке меньше или равные 23 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке 1-300 пг/мл, 5-300 пг/мл, 5-150 пг/мл, 10-150 пг/мл, 10-120 пг/мл, 10-100 пг/мл, 10-80 пг/мл, 10-60 пг/мл, 10-40 пг/мл, 10-30 пг/мл, или 10-20 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке 10-30 пг/мл, 10-25 пг/мл, 10-23 пг/мл, 10-20 пг/мл, 10-15 пг/мл, 12-30 пг/мл, 12-25 пг/мл, 12-23 пг/мл, 12-20 пг/мл, 12-15 пг/мл, 15-30 пг/мл, 15-25 пг/мл, 15-23 пг/мл, 20-30 пг/мл, 25-35 пг/мл, 30-40 пг/мл, 35-45 пг/мл, 15-20 пг/мл, 20-25 пг/мл, 25-30 пг/мл, 30-35 пг/мл, или 35-50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке 10-15 пг/мл, 10-16 пг/мл, 10-17 пг/мл, 10-18 пг/мл, 10-19 пг/мл, 10-20 пг/мл, 10-21 пг/мл, 10-22 пг/мл, 10-23 пг/мл, 10-24 пг/мл, 10-25 пг/мл, 15-18 пг/мл, 15-20 пг/мл, 15-23 пг/мл, 15-25 пг/мл, 18-20 пг/мл, 18-23 пг/мл, 18-25 пг/мл, 20-22 пг/мл, 22-24 пг/мл, 24-26 пг/мл, 26-28 пг/мл, или 28-30 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке 10-50 пг/мл, 10-40 пг/мл, 10-30 пг/мл, 10-25 пг/мл, 10-23 пг/мл, или 10-20 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъекты имели исходные уровни IL-8 в сыворотке >10 пг/мл; адекватная гематологическая функция была определена как 1) Нейтрофилы $\geq 1,500$ мкг/л, 2) Тромбоциты $\geq 80 \times 10^3$ /мкл, и 3) Гемоглобин ≥ 8 г/дл; адекватная печеночная функция была определена как 1) ALT и AST $\leq 3 \times \text{ULN}$

предел от нормы (ULN), 2) Общий билирубин $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (кроме субъектов с синдромом Жильбера, которые должны иметь нормальный прямой билирубин), 3) международный нормализационный индекс протромбинового времени ≤ 2.3 или протромбиновое время ≤ 6 секунды выше контроля для лиц с НСС, 4) адекватная печеночная функция была подтверждена (а) сывороточным альбумином ≥ 2.8 г/дл, (b) общим билирубином ≤ 3 мг/дл, (с) AST и ALT $\leq 5 \times$ институционный ULN для лиц с НСС; нормальная функция щитовидной железы или устойчивая на гормональных добавках; и/или сывороточный креатинин $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ или клиренс креатинина (CrCl) ≥ 40 мл/мин (измеряли по формуле Кокрофта-Голта ниже): женский CrCl = $(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{вес в кг} \times 0.85$ 72 x сывороточный креатинин в мг/дл, мужской CrCl = $(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{вес в кг} \times 1.00$ 72 x сывороточный креатинин в мг/дл.

Пациент, получающий лечение, описанное в настоящем изобретении, может быть пациентом, имеющим один или несколько критериев включения, изложенных в Примере 1, или не иметь один или несколько критериев включения, изложенных в Примере 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых субъекты, страдающие от солидной опухоли, например солидной опухоли на поздней стадии, такой как меланома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), почечноклеточный рак (RCC), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), колоректальный рак (CRC), аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDA) и гепато-целлюлярная карцинома (HCC), получали лечение с антителом анти-IL-8 в качестве комбинированной терапии с антителом анти-PD-1 (например, ниволумабом), субъекты не имели известных или предполагаемых первичных злокачественных новообразований ЦНС или опухолей с метастазами в ЦНС в качестве единственного очага исследования, за исключением того, что субъект мог иметь контролируемые метастазы в мозг (то есть, отсутствие рентгенологического прогрессирования в течение по меньшей мере 4 недель после облучения и/или хирургического лечения (или 4 недели наблюдения, если клиническое вмешательство не указано), и отмены стероидов в течение по меньшей мере 2 недель и никаких новых или прогрессирующих неврологических признаков и симптомов.

Противоопухолевая активность антитела анти-IL-8 (например, 10F8 или NuMax-IL8) в комбинации с антителом анти-PD-1 (например, ниволумабом) и, необязательно, антителом анти-CTLA-4 (например, ипилимумабом), может быть подтверждена

увеличением общей выживаемости относительно субъекта, получающего лечение с плацебо. Эффективность лечения может быть определена путем измерения частоты объективного ответа (ORR). ORR и соответствующий 2-сторонний 95% точный доверительный интервал могут быть определены по методу Клоппера и Пирсона. Средняя продолжительность ответа и соответствующий двусторонний 95% доверительный интервал могут быть определены. Длительность ответа может быть проанализирована с использованием метода Каплана-Мейера и соответствующих двусторонних 95% ДИ с использованием методологии Брукмейера и Кроули.

Результаты

Что касается очаговых образований, ответ на терапию может включать:

Полная ремиссия (CR) (RECIST V1.1)	Исчезновение всех очаговых образований. Любая патология лимфатических узлов (очаговые или нецелевые) должны иметь сокращение по короткой оси до < 10 мм.
Частичный ответ (PR) (RECIST V1.1)	По меньшей мере уменьшение на 30% в сумме диаметров очаговых образований, взяв в качестве исходного значения диаметр суммы.
Прогрессирование заболевания (PD) (RECIST V1.1)	По меньшей мере увеличение на 20% в сумме диаметров очаговых образований, взяв в качестве исходного значения наименьшую сумму в исследовании (включая исходную сумму, если она наименьшая в исследовании). Помимо относительного увеличения на 20%, сумма должна также демонстрировать абсолютное увеличение по меньшей мере на 5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых образований также считается прогрессированием).
Стабилизация заболевания (SD) (RECIST V1.1)	Никакого значительного уменьшения, чтобы претендовать на PR, никакого значительного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая во внимание наименьшую сумму диаметров во время всего исследования.

Иммунозависимый полный ответ (irCR) (irRECIST)	Исчезновение всех очаговых образований. Любые патологические лимфатические узлы (очаговые и нецелевые) должны иметь сокращение по короткой оси до < 10 мм.
Иммунозависимая частичная реакция (irPR) (irRECIST)	По меньшей мере снижение на 30% в сумму диаметров очаговых образований и всех новых измеряемых очагов (т.е. процентное измерение массы опухоли), принимая в качестве референсного значения основную сумму диаметров. Примечание: появление новых измеряемых очаговых образований учитывается в общей опухолевой массе, но автоматически не квалифицируется как прогрессирование заболевания, пока сумма диаметров не увеличится на $\geq 20\%$ по сравнению с самым низким значением.
Прогрессирование заболевания, связанного с иммунной системой (irPD) (irRECIST)	По меньшей мере на 20% увеличение массы опухоли (т.е. сумма диаметров очаговых образований и любых новых измеряемых очагов), принимая в качестве референсного значения наименьшую сумму в исследовании (включая основную сумму, если она наименьшая в исследовании). Помимо относительного увеличения на 20%, сумма должна также демонстрировать абсолютное увеличение по меньшей на 5 мм. Оценка опухолей с применением иммунозависимого критерия для прогрессирующего заболевания включает вклад новых измеряемых очагов. Каждое чистое процентное измерение опухолевой массы в оценке учитывает размер и кинетику роста как старых, так и новых очагов по мере их появления.
Стабилизация заболевания, связанная иммунной системой (irSD) (irRECIST)	Недостаточное уменьшение объема, чтобы претендовать на irPR, недостаточное уменьшение, чтобы претендовать на irPD, принимая во внимание сумму наименьшего диаметра во время исследования.

Что касается нецелевых опухолевых очагов, ответы на терапию могут включать:

Полный ответ (CR) (RECIST V1.1)	Исчезновение всех нецелевых очагов. Все лимфатические узлы должны быть непатологического размера (<10 мм по короткой оси).
Сомнительный ответ Non-CR/Non-PD (RECIST V1.1)	Постоянно один или несколько нецелевых очагов.
Прогрессирование заболевания (PD) (RECIST V1.1)	<i>Однозначное прогрессирование</i> существующих нецелевых очагов. Появление одного или нескольких новых очагов также считается прогрессированием.
Иммунозависимый полный ответ (irCR) (irRECIST)	Исчезновение всех нецелевых очагов. Все лимфатические узлы должны быть непатологического размера (< 10 мм по короткой оси).
Иммунозависимое прогрессирование заболевания (irPD) (irRECIST)	Увеличение количества и размера нецелевых очагов не представляет собой прогрессирование заболевания если/пока масса опухоли не увеличится до 20% (т.е. сумма диаметров при низшем пороге очаговых образований и любых новых измеряемых очагов увеличивается на необходимое количество). Нецелевые опухолевые очаги не рассматриваются для выявления стабильности заболевания и частичного ответа.

Субъекты, которые получают лечение согласно способам, раскрытым в настоящем изобретении, предпочтительно испытывают улучшение, по меньшей мере, одного из симптомов рака. В одном варианте осуществления настоящего изобретения, улучшение измеряют по уменьшению количества и/или размера измеряемых опухолевых очагов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, очаги могут быть измерены на рентгеновских снимках грудной клетки или на снимках КТ или МРТ. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, цитология или гистология могут использоваться для оценки восприимчивости к терапии.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, субъект, получающий лечение, проявляет полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабильное заболевание (SD), полностью иммунозависимое заболевание (irCR), или иммунозависимый частичный ответ

(irPR), или иммунозависимое стабильное заболевание (irSD). В другом варианте осуществления настоящего изобретения, пациент, получающий лечение, испытывает уменьшение опухоли и/или уменьшение скорости роста, то есть подавление роста опухоли. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, нежелательная пролиферация клеток уменьшается или ингибируется. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения, может иметь место одно или несколько из следующего: количество раковых клеток может быть уменьшено; размер опухоли может быть уменьшен; проникновение раковых клеток в периферические органы может быть приостановлено, замедлено, уменьшено или остановлено; метастазирование опухоли может быть замедлено или подавлено; рост опухоли может быть замедлен; рецидив опухоли может быть предотвращен или отсрочен; один или несколько симптомов, связанных с раком, могут быть в некоторой степени ослаблены. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, способы, описанные в настоящем изобретении, приводят к, по меньшей мере, одному терапевтическому эффекту, выбранному из длительного выживания, такой как выживаемость без прогрессирования или общая выживаемость, необязательно по сравнению с другой терапией или плацебо.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения, введение эффективного количества антитела анти-IL-8 и антитела анти-PD-1 и, необязательно, антитела анти-CTLA-4, в соответствии с любым из способов, представленных в настоящем изобретении, дает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера опухоли, уменьшения количества метастатических поражений, появляющихся с течением времени, полной ремиссии, частичной ремиссии или стабильности заболевания. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, способы лечения дают сопоставимую частоту клинической эффективности ($CBR = CR + PR + SD \geq 6$ месяцев) больше, чем достигается при использовании одного антитела анти-IL-8 или антитела анти-PD-1. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, улучшение частоты клинической эффективности составляет приблизительно 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или более по сравнению при использовании одного с антитела анти-IL-8 или антитела анти-PD-1.

Наборы

Также в настоящем изобретении предлагаются наборы, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую антитело анти-IL-8, такое как 10F8 или

HuMax-IL8, и антитело анти-PD-1 и фармацевтически приемлемый носитель в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для использования в способах, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, набор дополнительно содержит антитело анти-CTLA-4, такое как ипилимумаб. Наборы, необязательно, также могут включать в себя инструкции, например, содержащие режим применения, чтобы позволить практикующему врачу (например, врачу, медсестре или пациенту) вводить содержащуюся в нем композицию для введения композиции пациенту, страдающему от рака (например, солидной опухоли)). В набор также может входить шприц.

Необязательно, наборы включают несколько упаковок фармацевтических композиций с однократной дозой, каждая из которых содержит эффективное количество антитела анти-IL-8 или антитела анти-PD-1 для однократного введения в соответствии со способами, описанными выше. Инструменты или устройства, необходимые для введения фармацевтической композиции, также могут быть включены в наборы. Например, набор может содержать один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих количество антитела анти-IL-8 или антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, представлен в настоящем изобретении набор для лечения солидной опухоли у человека, содержащий:

(a) дозу антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8;

(b) дозу антитела анти-PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10; и

(c) инструкции для применения антитела анти-IL-8 и антитела анти-PD-1 в способах, описанных в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами, которые не должны рассматриваться как дополнительное ограничение. Содержание всех

фигур и всех ссылок, последовательностей Genbank, патентов и опубликованных патентных заявок, процитированных в настоящей заявке, явным образом включены сюда посредством ссылок.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Фаза 1b/2 исследования пациентов с солидной опухолью на поздней стадии

Фаза 1b/2 исследования антитела анти-IL-8 (HuMax-IL8) и антитела анти-PD-1 (ниволумаб) проводилась на пациентах с солидной опухолью на поздней стадии, чтобы продемонстрировать эффективность введения двух терапевтических средств в виде комбинированной терапии.

Испытуемая группа

Субъекты должны быть не моложе 18 лет и иметь гистологическое или цитологическое подтверждение солидной опухоли, которая в прогрессирующей стадии (т.е., метастатическая, рецидивирующая и/или неоперабельная) с измеряемыми проявлениями болезни в соответствии Критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1, и имеющие по меньшей мере 1 очаг повреждения, доступный для биопсии. Субъекты должны иметь определяемый уровень IL-8 в сыворотке на исходном уровне.

Цели

Основная цель состоит в характеристике безопасности, переносимости и DLTs, и для определения RP2D HuMax-IL8, вводимого в комбинации с ниволумабом субъектам с солидной опухолью на поздней стадии.

Вторичные задачи включают оценку предварительной эффективности HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом у субъектов с солидной опухолью на поздней стадии, характеристику PK и иммуногенность HuMax-IL8, вводимого в комбинации с ниволумабом субъекту с солидной опухолью на поздней стадии и оценка исходного уровня IL-8 в сыворотке (т.е., скрининг) и изменения уровней IL-8 в сыворотке в ходе лечения.

Поисковая цель включает измерение MDSC, оценку изменений MDSC во времени и в связи с ответом, характеристикой выбранных измерений биомаркера в опухоли и

периферической крови и изучение потенциальной связи с противоопухолевой активностью до начала лечения и после введения HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом, изучение связи между HuMax-IL8 в сыворотке РК, безопасностью, эффективностью и клиническими биомаркерами, оценка PFS и OS у субъектов, получающих лечение с HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом, характеристика РК и иммуногенности ниволумаба при введении в комбинации с HuMax-IL8 и оценка потенциального влияния HuMax-IL8 на интервал QTc.

План клинического исследования

Это фаза 1b/2, открытое исследование введения HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом субъектам с солидными опухолями на поздней стадии (т.е., метастатическими, рецидивирующими и/или неоперабельными), которые имеют определяемые уровни IL-8 в сыворотке. Эти исследования состоят из 2 частей. Первая часть включает оценку безопасности с последующей рандомизированной фазой по определению дозы. Вторая часть включает фазу терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой.

Часть 1: Начальная оценка безопасности и рандомизированная фаза по определению дозы

Безопасность HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом оценивали у субъектов с невосприимчивой меланомой, немелкоклеточным раком легких (NSCLC) или почечно-клеточной карциномой (RCC), которые имели прогрессирование или рецидивирование после терапии анти-PD-(L)1. Начальная оценка безопасности (Часть 1A) начинается с группы субъектов, которые принимали фиксированную дозу 2,400 мг HuMax-IL8 в комбинации с фиксированной дозой 480 мг ниволумаба каждые 4 недели (Q4W). Было показано, что незначительно более высокая дозы (32 мг/кг или 2,560 мг, вводимые каждые 2 недели [Q2W]; при общей дозе 64 мг/кг или 5,120 мг в месяц) монотерапии HuMax-IL8 являются безопасными и хорошо переносимые. Безопасность подтверждена на основе использования метода Байесовской регрессионной логистической модели-Копулы и оценки имеющихся данных о безопасности для первых 4 участников. После обзора оценки клинической безопасности первых 4 участников, ограничивающей дозу токсичности (DLT)

и совокупности имеющихся данных, начинают рандомизированную фазу по определению дозы (Часть 1В). До 56 дополнительных субъектов было включено в Часть 1В для определения рекомендуемой дозы НуМах-IL8 Фазы 2 (RP2D). Субъекты распределялись в соотношении 1:1:1 для групп В1, В2 и В3, соответственно, так что приблизительно 20 субъектов получали лечение параллельно в каждой группе. Дозировка для каждой группы была следующей:

- Группа В1: 2,400 мг BMS-986253 и 480 мг ниволумаба Q4W
- Группа В2: 1,200 мг BMS-986253 и 480 мг ниволумаба Q4W
- Группа В3: 600 мг BMS-986253 и 480 мг ниволумаба Q4W

В случае если вводная группа по оценке безопасности Части 1А рекомендует оценить более низкую дозу BMS-986253 (1,200 мг) до начала рандомизированной фазы по определению дозы, группа из 4 субъектов получает лечение с BMS-986253 (1,200 мг) в комбинации с 480 мг ниволумаба Q4W. Если после оценки клинической безопасности не возникло проблем с безопасностью, затем субъекты будут рандомизировать в соотношении 1:1 к группам В2 и В3, соответственно, так что до приблизительно 20 субъектов в последствии получают лечение в группах В2 и В3. RP2D определяли на основе совокупности имеющихся данных от диапазона доз, оцениваемых в Части 1А и 1В для определения безопасной и наиболее биологически активной дозы.

Часть 2: Фаза терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой

После определения RP2D в Части 1, начинают фазу терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой (Часть 2) для сбора дополнительной информации о безопасности, переносимости, предварительной эффективности, фармакокинетики (PK), и фармакодинамике (PD) в конкретных группах пациентов. Субъекты с устойчивой к анти-PD-(L)1 меланомой, RCC, или NSCLC, а также субъекты с трижды негативным раком молочной железы на поздней стадии, колотеральным раком, аденокарциномой протоков поджелудочной железы или

НСС, которые не проходили предшествующей терапии, вносят в до 7 независимых групп. Каждая устойчивая к анти-PD-(L)1 группа включает до 40 субъектов, получающих лечение при RP2D HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом, и каждая группа, ищущая сигнал, состоит до 20 субъектов, получавших лечение при RP2D HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом. Субъекты с уровнем IL-8 в сыворотке выше нижнего предела количественного определения были включены в одну из каждой групп в зависимости от типа опухоли.

Лечение

Введение HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом Q4W один раз (или 28 дней), определяется как 1 цикл периода лечения. Все субъекты получали лечение в течение 104 недель (2 лет) (что соответствует 26 циклов из 28 дней каждый) или до прогрессирования заболевания, непереносимости лечения, соответствия критерия отмены или отзыва согласия.

Дозы определяли следующим образом. На начальном этапе фазы оценки безопасности (Часть 1A), вводили начальную дозу 2,400 мг HuMax-IL8 в комбинации с 480 мг ниволумаба Q4W. Если доза 2,400 мг являлась непереносимой, вводили более низкую дозу HuMax-IL8 (1,200 мг) в комбинации с 480 мг ниволумаба. В рандомизированной фазе определения дозы (Часть 1B), определяли параллельно до 3 величин доз HuMax-IL8 (2,400 мг, 1,200 мг или 600 мг) в комбинации с 480 мг ниволумаба. Максимальную дозу, которую оценивали в Части 1B, не превышала переносимую дозу, которую определяли фазой оценки безопасности (Часть 1A). В фазе терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой (Часть 2), дозы будет RP2D, определяемая в Части 1. Исследования лечения показаны в Таблице 1, а доза и график суммированы в Таблицах 2 и 3.

Таблица 1

Лекарство/лекарственная форма	Содержание действующего вещества
BMS-986253	20 мг/мл

Ниволумаб	10 мг/мл
-----------	----------

Таблица 2

Часть исследования	Доза	Режим дозирования
Часть 1А: Начальная оценка безопасности	BMS-986253 2400 мг + 480 мг ниволумаба	Q4W
Часть 1В: Рандомизированное определение дозы	BMS-986253 2400 мг, 1200 мг, 600 мг + 480 мг ниволумаба	Q4W
Часть 2: Расширение группы установленной дозы	BMS-986253 RP2D + 480 мг ниволумаба	Q4W

Таблица 3

Лечение	Уровень фиксированной дозы	Способ введения	Длительность инфузии (минуты)
BMS-986253	2400 мг	IV	120
BMS-986253	1200 мг, 600 мг	IV	60*
Ниволумаб	480 мг	IV	30

*время инфузии для 1200 мг составило 60 минут, за исключением субъектов с весом ≤ 35 кг; если ≤ 35 кг, тогда инфузия составит 120 минут.

Субъекты могут получать лечение без прогрессирования заболевания, если они соответствуют критериям. HuMax-IL8 вводили внутривенно (IV) сначала в течение рекомендованного времениfirst на основе графика рандомизации. После HuMax-IL8 инфузии следовал 30-минутный период наблюдения. Затем проводили вливание Ниволумаб более 30 минут. После инфузии ниволумаба следовал 60-минутный период наблюдения.

Последующие наблюдения

- Период последующего наблюдения для оценки безопасности: По окончании выполнения лечения в рамках исследования или принятия решения о прекращении лечения, все субъекты попадали в период последующего наблюдения для оценки безопасности. Посещение после завершения лечения (ЕОТ), всех субъектов оценивали на наличие новых побочных явлений (AEs) в течение не менее 100 дней после последней дозы лечения в рамках исследования. Контрольные посещения происходили на 30, 60, и 100 день (± 7 дней для каждого посещения) после последней дозы, или даты прекращения (± 7 дней). Все субъекты должны были пройти 3 контрольных посещения по клинической безопасности, независимо от того, начата ли новая противоопухолевая терапия.
- Период последующего наблюдения ответа: во время ЕОТ посещения или во время прекращения лечения в рамках исследования, все субъекты проходят рентгенологическую и клиническую оценку опухоли каждые 12 недель (Q12W) до начала последующей терапии, направленной на опухоль. Субъекты, которые остались свободными от последующей терапии, продолжают Q12W в течение первого года после отмены лечения в рамках исследования/ЕОТ посещения. После первого года наблюдения, посещения осуществляются в соответствии со стандартными рекомендациями по уходу, как минимум каждые 6 месяцев и до 2 лет после последней дозы лечения в рамках исследования. Радиологическая оценка субъектов, которые имели постоянные улучшения клинических показателей и оставались свободными от последующей терапии, могли продолжать собираться после того, как они завершили период последующего наблюдения за выживаемостью.
- Период контроля продолжительности жизни: параллельно с периодом последующей оценки безопасности все субъекты начинали контроля продолжительности жизни. Субъекты наблюдали до Q12W (из ЕОТ) в течение 2 лет или до смерти, неяви для последующего наблюдения, отзыва согласия или заключения исследования, в зависимости от того, что наступит раньше. Последующие периоды ответа и контроля продолжительности жизни происходили одновременно в течение 2-летнего периода наблюдения.

Лечение в рамках исследования

Субъектам вводили IV выбранные дозы NuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом Q4W. Дозы определяли следующим образом:

- В фазу начальной оценки безопасности (Часть 1A), вводили начальную дозу NuMax-IL8 2,400 мг в комбинации с 480 мг ниволумаба Q4W. Если определялось, что доза 2,400 мг непереносимая, то оценивали более низкую дозу NuMax-IL8 (1,200 мг) в комбинации с 480 мг ниволумаба.
- В рандомизированной фазе исследования по определению дозы (Часть 1B), параллельно оценивали до 3 доз NuMax-IL8 (2,400 мг, 1,200 мг, или 600 мг) в комбинации с 480 мг ниволумаба. Максимальная дозу, оцененную в Части 1B, не будет превышать допустимой дозы, определяемой на фазе оценки безопасности (Часть 1A).
- В фазе терапии препаратом в дозе, достигнутой во время фазы повышения дозы препарата до максимально переносимой (Часть 2), доза будет RP2D, определяемая в Части 1. В любой момент исследования можно оценить промежуточные дозы или более режимы дозирования.

Критерии включения

1. Целевая популяция

Субъекты должны иметь гистологическое или цитологическое подтверждение солидной опухоли на поздней стадии (метастатической, рецидивирующей и/или неоперабельной) с измеряемыми проявлениями болезни согласно RECIST v1.1. Субъекты должны иметь статус Восточной объединенной онкологической группы 0 или 1. Допустимы следующие гистологические исследования опухоли, за исключением субъектов с первичными опухолями ЦНС или с метастазами в ЦНС в качестве единственного места активного заболевания.

i) Немелкоклеточный рак легкого

1. Гистологически или цитологически подтвержденный, на поздней стадии (т.е., неоперабельный или метастатический) NSCLC либо плоскоклеточный, или неплоскоклеточный по гистологии

2. Должен иметь радиологически подтвержденное прогрессирующее или рецидивирующее заболевание в ходе или в течение 3 месяцев после терапии анти-PD-(L)1 (вводили в качестве монотерапии или как часть комбинированной терапии). Не допускается вмешательство системной терапии между лечением анти-PD-(L)1 регистрацией.
3. PD-(L)1 статус должен быть подтвержден документально, если это возможно. PD-(L)1 статус также должен быть повторно протестирован с использованием ткани, полученной от обязательной биопсии перед лечением.
4. Субъекты должны были получать платиносодержащую химиотерапию при рецидивирующей или метастатической форме рака.
5. Статус рецептора эпидермального фактора роста и киназы анапластической лимфомы должен быть известен. Мутационный статус ROS и KRAS должен быть документально зафиксирован, если это возможно. Для субъектов, имеющих генетические изменения, для которых требуется одобренная терапия, специфичная для изменения, предшествующего прогрессирования или непереносимости этой терапии.

ii) Печеночно-клеточный рак с светлоклеточным компонентом.

1. Должны иметь радиологически подтвержденное прогрессирующее или рецидивирующее заболевание в ходе или в течение 3 месяцев после лечения анти-PD-(L)1 (вводили как монотерапию или как часть комбинированной терапии). Промежуточная системная терапия между лечением анти-PD-(L)1 и включением в исследование не разрешена.
2. Должны были получить по меньшей мере 1, но не больше, чем 2 предыдущих анти-ангиогенных курсов лечения (включая, но не ограничиваясь ими, бевацизумаб, акситиниб, кабозантиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб и тивозаниб) в поздних или метастатических формах рака.

iii) Меланома

1. Гистологически подтвержденная, неоперабельная Стадия III или Стадия IV меланомы, в соответствии со системой стадирования Американского объединенного комитета по изучению рака.
2. PD-L1 статус должен быть документально подтвержден, если это возможно. PD-L1 статус должен быть также повторно протестирован с использованием ткани, полученной от обязательной биопсии перед лечением.
3. Должны иметь рентгенологически подтвержденное прогрессирующее или рецидивирующее заболевание в ходе или в течение 3 месяцев после получения монотерапии анти-PD-(L)1 или после компонента анти-PD-(L)1 комбинированной терапии с другим веществом, включая, но не ограничиваясь ими, анти-CTLA-4. Субъекты возможно получали другие системные терапии для своего заболевания, однако самой последней введенной терапией должна быть анти-PD-(L)1 отдельно или в комбинированной терапии. (4) BRAF (V600) статус мутации должен быть известен. В этой группе разрешены как субъекты с BRAF мутацией так и субъекты без мутаций.

iv) Только расширенная группа:

1. Субъекты должны иметь гистологически подтвержденный, местнораспространенный, неоперабельный или метастатический рак следующей гистологии, который прогрессировал начиная с или была непереносимостью к (или не являлись кандидатами) по меньшей мере 1 линии стандартной терапии, если такая терапия существует. Субъекты должны также быть рассмотрены для всех других потенциально эффективных терапий.

v) Трижды негативный рак молочной железы

1. Гистологически подтвержденный, местнораспространенный, неоперабельный или метастатический TNBC.
2. Негативные эстроген рецептор/прогестерон рецептор и HER2 статус должны быть документально зафиксированы и подтверждены.

3. Должны иметь рентгенологически подтвержденное прогрессирование начиная с или была непереносимость к (или не являлись кандидатами) по меньшей мере 1 линии стандартной терапии.
4. Субъекты должны также быть рассмотрены для всех других потенциально эффективных терапий.

vi) Колотеральный рак

1. Гистологически подтвержденный, местнораспространенный, неоперабельный или метастатический CRC
2. Должен быть документально зафиксированный статус микросателлитной нестабильности (MSS). Только MSI субъекты допускались в эту группу. Примечание: MSS определяется как экспрессия MLH1, MSH2, MSH6, и PMS2 с помощью иммуногистохимии (ИHC) или отсутствием стабильность в микросателлитных маркерах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР))
3. Должны иметь рентгенологически подтвержденное прогрессирование начиная с или была непереносимость к (или не являлись кандидатами) по меньшей мере 1 линии стандартной терапии.
4. Субъекты должны также быть рассмотрены для всех других потенциально эффективных терапий.

vii) Аденокарцинома протоков поджелудочной железы

1. Гистологически подтвержденный, местнораспространенный, неоперабельный или метастатический
2. Должны иметь рентгенологически подтвержденное прогрессирование начиная с или была непереносимость к (или не являлись кандидатами) по меньшей мере 1 линии стандартной терапии.
3. Субъекты должны также быть рассмотрены для всех других потенциально эффективных терапий.

viii) Гепатоклеточная карцинома

1. Для субъектов с гистологически подтвержденной НСС, которая не подходит для аблативных технологий или трансплантации печени.

Для субъектов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после локорегиональной терапии для НСС, локорегиональную терапию должны были завершить по меньшей мере за 4 недели до основного сканирования. Все острые токсические эффекты от любого предшествующего местного лечения должны быть разрешены в общих терминологиях критериев нежелательных явлений (СТСАЕ) v4.03 Национального института рак (NCI) оценка >1 или считались необратимыми.

2. Субъекты с радиологическим диагнозом могли быть зарегистрированы для скрининга, но гистологическое подтверждение является обязательным до начала терапии в рамках исследования.
3. Предшествующее прогрессирование заболевания или непереносимость к, по меньшей мере, 1 линии терапии или отказ от лечения с сорафенибом.
4. Класс А по Чайлд-Пью (6 баллов или меньше)
5. Должны иметь результаты тестирования на поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к капсидному антигену вируса гепатита В, ПЦР дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса гепатита В, ПЦР антитела и рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С;
6. Для субъектов с инфекцией гепатита В, вирусная нагрузка ДНК гепатита В <100 МЕ/мл и субъекты должен был проходить противовирусную терапию.
7. Для субъектов с инфекцией гепатита В без сопутствующих инфекций с гепатитом С или гепатитом D (необходимо пройти тестирование на антитела к гепатиту D)
8. Для субъектов с вирусом гепатита С (HCV), активной HCV инфекцией, определяемая по любой обнаруживаемой РНК HCV и положительному титру антител, могли быть включены в исследования при условии, что они получают противовирусную терапию. Устраненная HCV инфекция, что подтверждено не обнаруживаемой РНК HCV и положительным титром антител, могут быть

зарегистрированы. Субъекты, получающие антивирусную терапию для HCV могли быть допущены и должны продолжать лечение в течение исследования. Субъекты с активным HCV, которые не получают антивирусную терапию при скрининге, не могут быть допущены к исследованию.

9. Другие типы опухолей могут быть рассмотрены во время расширения на основе научного обоснования и могут быть добавлены в исследование с помощью последующего изменения.

2. *Наблюдения физических и лабораторных испытаний*

Субъекты должны иметь:

i) Исходные уровни IL-8 в сыворотке >10 пг/мл

ii) Адекватную гематологическую функцию, как определено следующим:

1. Нейтрофилы $\geq 1,500$ мкг/л
2. Тромбоциты $\geq 80 \times 10^3/\mu\text{L}$ (переливание крови до достижения этого уровня не разрешается в течение 2 недель после первого введения лечения в рамках исследования)
3. Гемоглобин ≥ 8 г/дл (переливание крови для достижения этого уровня не допускается в течение 2 недель после первого введения лечения в рамках исследования)

iii) Адекватная печеночная функция

1. Аланин-аминотрансфераза (ALT) и аспартат-аминотрансфераза (AST) $\leq 3 \times$ верхняя граница нормы (ULN)
2. Билирубин общий $\leq 1.5 \times$ ULN (кроме субъектов с синдромом Жильбера, которые должны иметь нормальный прямой билирубин)
3. Специально для участников с НСС:
 - Международный нормализационный индекс протромбинового времени ≤ 2.3 или протромбиновое время ≤ 6 секунды выше контроля

- Адекватная печеночная функция, о чем свидетельствует (а) Сывороточный альбумин ≥ 2.8 г/дл; (b) Билирубин общий ≤ 3 мг/дл; (c) AST и ALT $\leq 5 \times$ институциональный ULN

Оценка исследования

Оценка безопасности: Оценка безопасности была основана на АЕ отчетах и результатах основных показателей состояния организма, включая кислородную сатурацию, электрокардиограмму, физический осмотр и клинические лабораторные исследования. АЕс кодировались с использованием самой последней версией Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности и частота наблюдений АЕс была сведена в таблицу и рассмотрена на предмет потенциальной значимости и клинической значимости. АЕс оценивали непрерывно на протяжении всего исследования и в течение 100 дней после последней дозы НуМах-IL8 в комбинации с ниволумабом. АЕс и лабораторные тесты оценивали с использованием общих терминологических критериев нежелательных явлений v4.03 Национального института рака.

Оценка результатов PK: PK НуМах-IL8 и ниволумаба были получены из концентрации в сыворотке в зависимости от времени при введении одной или нескольких доз. Параметры PK, которые оценивали, включают в себя: максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме (C_{max}), время максимальной наблюдаемой концентрации в плазме (T_{max}), площадь под кривой концентрация в сыворотке-время (AUC) от нуля до времени последней измеримой концентрации (AUC(0-T)), AUC в 1 интервале дозирования (AUC(TAU)), наблюдаемую концентрацию в сыворотке в конце интервала дозирования (C_{tau}), минимальные наблюдаемые концентрации в сыворотке (включая концентрации до введения дозы [C_0] и C_{tau}) (C_{trough}), общий клиренс (CLT), среднюю концентрацию в сыворотке в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (C_{ss-avg}), индекс с накоплением AUC и C_{max} (AI), и период полувыведения в конечной фазе (T_{-HALF}). Значения параметров PK каждого субъекта были получены некомпартментными способами с помощью утвержденной программой PK анализа. Фактическое время использовали для окончательного анализа.

Оценка иммуногенности: Образцы сывороток для противолекарственных препаратов НуМах-IL8 или ниволумабу были собраны от всех субъектов в определенные моменты времени. Образцы, собранные у субъектов в каждой группе лечения, оценивались

для разработки ADA для HuMax-IL8/ниволумаб с помощью одобренных иммунохимических методик. Образцы были также проанализированы на нейтрализующий ADA ответ на HuMax-IL8/ниволумаб. Образцы сыворотки предназначенные оценки РК или биомаркера могут быть также использованы для анализа иммуногенности, если это необходимо (напр, недостаточный объем для полной оценки иммуногенности или для контроля подозреваемой иммуногенности, связанной с АЕ).

Оценка биомаркера: Для определения PD биомаркеров, связанных с лечением, использовали исходные показатели биомаркеров и при лечении в периферической крови, сыворотке и образцах опухолей. Исследовались дополнительные биомаркеры, связанные с механизмом действия, безопасные биомаркеры и связанные с ответом на HuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом.

- Сывороточные биомаркеры: HuMax-IL8 связывается с и нейтрализует циркулирующий IL-8 и вызывает значительное снижение уровней IL-8 в сыворотке *in vivo*. Таким образом, количественное определение IL-8 в сыворотке может быть использовано не только с целью отбора участников, но также во время лечения в качестве PD маркера для определения связывания с и нейтрализации циркулирующего IL-8 с помощью HuMax-IL8. Кроме того, во время лечения образцы сыворотки могут быть использованы для количественной оценки изменения воспалительных цитокинов/хемокинов чтобы установить влияние лечения на иммунный ответ участников и оценить цитотоксические Т-клеточные ответы. Цельная кровь может также быть использована для оценки влияния лечения на абсолютные количества MDSCs и состояние активации циркулирующих Т-клеток с использованием проверенных анализов на основе проточной цитометрии.
- Опухолевые биомаркеры: Опухолевые биомаркеры, которые необходимо исследовать для целей PD, могут включать в себя, но не ограничиваться ими, экспрессию CD15 с помощью ИНС для определения влияния лечения на внутриопухолевые нейтрофилы и полиморфнонуклеарную-MDSC популяцию. Кроме того, опухоль

может быть использована для определения влияния лечения на общий иммунный ответ в опухолях. Биомаркеры для этой цели могут включать, но не ограничиваться ими, изменения в CD8, PD-1, PD-(L)1 и FoxP3 клеточных популяциях в ходе лечения (все через ИНС). Анализ уровня экспрессии генов и секвенирование Т-клеточных рецепторов в опухолевой ткани могут быть также использованы для определения влияния лечения на активацию иммунных клеток. IL-8 может индуцировать и поддерживать фенотип EMT в опухолевых клетках и может стимулировать рост эндотелиальных клеток, тем самым способствуя ангиогенезу. Таким образом, оценивали влияние лечения на EMT и эндотелиальные клетки в образцах опухолей. Биомаркеры для оценки этого могут включать, но не ограничиваться ими, изменения в экспрессии Е-кадгерина, виментина и CD31 (маркеры эпителиальных, мезенхимальных и эндотелиальных клеток, соответственно) через ИНС.

- Предиктивные биомаркеры: Кроме уровней IL-8 в сыворотке, молекулярные биомаркеры включают, но не ограничиваются ими, мутационную нагрузку опухоли и анализ уровня экспрессии генов в образцах опухоли, полученных при скрининге, могут быть изучены ретроспективно для оценки связи с ответом участника. Ретроспективный анализ экспрессии маркеров иммунных клеток в образцах опухоли, полученных при скрининге, может также осуществляться для оценки связи с ответом на лечение. Эти маркеры могут включать, но не ограничиваться ими, CD15, CD8, PD-1, PD-(L)1 и FoxP3.

Оценка эффективности: Оценка эффективности противоопухолевой активности NuMax-IL8 в комбинации с ниволумабом основана на измерениях опухоли с использованием RECIST v1.1, с компьютерной томографией и/или магнитно-резонансной томографией, в зависимости от ситуации, в начале и каждые 8 недель (± 1 неделя).

Пример 2. Связь между сывороточным IL-8 и ответом на иммунноонкологическую терапию

Для изучения взаимосвязи между исходным уровнем IL-8 и конечными точками клинической эффективности, включая общую частоту ответов (ORR), общую выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS), были проведены предварительные анализы с использованием данных четырех клинических испытаний, включающих:

- (1) Исследование CA209-067, которое представляет собой рандомизированное двойное слепое исследование фазы 3 монотерапии ниволумабом (NIVO) или ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (NIVO + IPI) в сравнении с монотерапией ипилимумабом (IPI) у взрослых субъектов с ранее нелеченой, неоперабельной или метастатической меланомой. См. Larkin et al., New England Journal of Medicine. 2015 Jul 2;373(1):23-34. Приблизительно 900 субъектов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы лечения, то есть монотерапия ипилимумабом, монотерапия ниволумабом и ниволумабом в комбинации с ипилимумабом.
- (2) Исследование CA209-025, которое представляет собой рандомизированное открытое исследование фазы 3, в котором сравнивали ниволумаб с эверолимусом у пациентов с почечно-клеточной карциномой, которые ранее получали лечение. См. Motzer et al., New England Journal of Medicine. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. В общей сложности 821 пациент со светлоклеточным раком почки на поздней стадии, для которой они ранее получали лечение с одним или двумя режимами антиангиогенной терапии, были рандомизированно разделены (в соотношении 1:1) для приема 3 мг ниволумаба на килограмм массы тела внутривенно каждые 2 недели или 10-мг эверолимуса перорально один раз в день.
- (3) Исследование CA209-017, которое представляет собой рандомизированное открытое международное исследование фазы 3, в котором оценивали эффективность и безопасность ниволумаба по сравнению с доцетакселом у пациентов с плоскоклеточным подтипом немелкоклеточного рака. См. Brahmer et al., New England Journal of Medicine. 2015 Jul 9;373(2):123-35. Приблизительно 272 пациента были рандомизированы для получения ниволумаба в дозе 3 мг на килограмм массы

тела каждые 2 недели, или доцетаксела в дозе 75 мг на квадратный метр поверхности тела каждые 3 недели.

- (4) Исследование CA209-057, которое представляет собой рандомизированное открытое международное исследование фазы 3, в котором были назначены пациенты с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), у которых прогрессировал во время или после двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины, для получения ниволумаба в дозе 3 мг на килограмм массы тела каждые 2 недели или доцетаксела в дозе 75 мг на квадратный метр площади поверхности тела каждые 3 недели. См. Borghaei et al., *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

Сывороточный IL-8 измеряли с помощью иммуноанализа. Анализ кривой выживаемости, полученной по методу Каплана-Мейера по квартилям исходного уровня IL-8 проводился для каждого исследования и для всех терапий на основе ниволумаба, объединенных в четырех исследованиях. Анализ кривой графика зависимости чувствительности от частоты ложно положительных заключений (ROC) (Heagerty and Saha, *Biometrics*. 2000; 56 (2): 337-44) проводился в течение 12 месяцев ОС для каждого исследования и для всех терапий на основе ниволумаба, объединенных в четыре исследования. Кривые ROC были использованы для определения предельных уровней IL-8, связанных с ответом. Были оценены дополнительные опухолевые и периферические корреляционные маркеры.

Для CA209-067 в дополнение к кривым Каплана-Мейера и кривым ROC, упомянутым выше, были выполнены следующие анализы:

- (a) Корреляционные диаграммы исходной опухолевой массы (измеряли по суммарному диаметру на исходном уровне целевого поражения) и исходного IL-8.
- (b) Анализ кривой ROC для ORR.
- (c) Анализ время-зависимой кривой ROC для PFS (6 месяцев) в дополнение к OS (12 месяцев).
- (d) Модель пропорциональных рисков Кокса OS с учетом исходной опухоли, исходного IL-8 и других исходных ковариатов (включая исходный PD-L1

статус). Для регрессионного анализа, по возможности, исходные значения IL-8 и опухолевая масса были логарифмически преобразованы.

Кроме того, для CA209-067, в дополнение к информации о исходном уровне IL-8, связь между после исходного уровня IL-8, изменением (в логарифмическом масштабе) от исходного уровня в IL-8 и противоопухолевой активностью была также изучена с использованием ROC кривых и К-М кривых.

Квартильная стратификация уровней IL-8 в сыворотке показала, что повышенный исходный уровень IL-8 был связан с недостаточным ОС (Фиг. 1-5; Q1 был самым низким квартилем по исходному уровню IL-8 в сыворотке). ROC-анализ терапии на основе ниволумаба из объединенных данных исследования выявил 23 пг/мл в качестве границы IL-8, которую можно использовать для обогащения пациентов, у которых может быть больше шансов получить пользу от иммуноонкологической терапии (Фиг. 6). Детальный анализ у пациентов с меланомой показал, что корреляция исходного уровня IL-8 с OS не зависит от исходного уровня опухолевой массы или экспрессии PD-L1 опухолью. Абсолютные исходные и после исходные уровни IL-8 были более тесно связаны с OS, PFS и ORR, чем изменения относительно исходных значений.

Взаимосвязь IL-8 в сыворотке с ответом на терапию на основе ниволумаба показывает, что IL-8 может служить в качестве клинически полезного биомаркера для выбора пациентов, которые могут извлечь выгоду из иммуноонкологической терапии; Нейтрализация IL-8 у пациентов с повышенным исходным уровнем IL-8 может восстановить чувствительность к терапии анти-PD-1.

Пример 3. IL-8 в сыворотке может служить в качестве биомаркера ответа на иммуноонкологическую терапию

Пан-опухолевый, мульти-пробный, ретроспективный ассоциативный анализ уровней IL-8 в сыворотке с клинической эффективностью и биомаркерами у пациентов, получавших терапию на основе ниволумаба (NIVO), выполнялся следующим образом.

Были проанализированы образцы периферической крови и опухолей от 2140 пациентов в 9 исследованиях и множественные типы опухолей (Таблица 4). Уровни IL-8 в сыворотке измеряли в начале исследования и при лечении с использованием платформы для многих аналитов человеческого профиля (MAP) (Myriad RBM). Было рассчитано

изменение IL-8 в сыворотке от исходного до после исходного измерения. Контроль был выполнен, чтобы убедиться, что все значения, относящиеся к IL-8 в сыворотке (исходный уровень, 7 неделя, изменение относительно исходного уровня, логарифмические значения, группирование по квартилям) были получены правильно и анализы были воспроизводимыми. Исходные значения IL-8 в сыворотке были объединены из нескольких испытаний и распределены на диапазоны в тертилях (не подтвержденные данные) и квартилях (подтвержденные данные).

Таблица 4.

Исследование Ниволумаба	Описание исследования	Описание анализов
Меланома, N = 800		
CheckMate -038 (CA209-038)	Фаза 1, исследование PD/биомаркер ниволумаб ± IPI	OS и корреляционные анализы крови и опухолевых биомаркеров
CheckMate -064 (CA209-064)	Фаза 2, ниволумаб давали последовательно с IPI	OS и корреляционные анализы крови и опухолевых биомаркеров
CheckMate -067 (CA209-067)	Фаза 3, 1L ниволумаб ± IPI в сравнении с IPI	OS и ROC анализы
NSCLC, N = 730		
CheckMate -063 (CA209-063)	Фаза 2 3L+ ниволумаб при плоскоклеточном	OS анализ
CheckMate -017 (CA209-017)	Фаза 3, 2L+ ниволумаб в сравнении с доцетакселом при плоскоклеточном	OS, ROC, и корреляционные анализы крови и опухолевых биомаркеров
CheckMate -057 (CA209-057)	Фаза 3, 2L+ ниволумаб в сравнении с доцетакселом при неплоскоклеточном	OS, ROC, и корреляционные анализы крови и опухолевых биомаркеров
RCC, N = 610		
CheckMate -016 (CA209-016)	Фаза 1 ниволумаб + сунитиниб или пазопаниб или IPI	OS анализ

CheckMate -025 (CA209-025)	Фаза 3, от 2L до 4L ниволумаб в сравнении с эверолимуса	OS, ROC, и корреляционные анализы крови и опухолевых биомаркеров
CheckMate -009 (CA209-009)	Фаза 1, исследование PD/биомаркер от 2L до 4L ниволумаб	OS и корреляционные анализы крови и опухолевых биомаркеров

1L = первая линия; 2L = вторая линия; 3L = третья линия; 4L = четвертая линия; IPI = ипилимумаб; OS = общая выживаемость; PD = фармакодинамика; RCC = почечно-клеточная карцинома; ROC = график зависимости чувствительности от частоты ложно положительных заключений

ROC анализ: Индекс Юдена (чувствительность + специфичность -1) использовали для определения порогового значения сывороточного IL-8 для отделения пациентов, не отвечающих терапии на основе ниволумаба, на основе 12-месячного OS.

Анализ моделирования корреляции IL-8/OS с учетом опухолевой массы и экспрессии PD-L1 опухолью: для отдельных исследований были разработаны модели пропорциональных рисков Кокса для OS, а также объединенные данные пациентов, получавших терапию на основе ниволумаба, с исходным уровнем IL-8, исходной опухолевой массой и базовой экспрессии PD-L1 опухолью.

Анализ экспрессии генов: Данные экспрессии генов (HTG EdgeSeq [HTG Molecular Diagnostics, Inc] или РНК-секвенирование) были получены из архивных биопсий или биопсий, полученных при скрининге перед получением исходного образца сыворотки. Данные пациента были дихотомизированы на основе оптимального порога IL-8.

Статистический анализ: Анализ Каплана-Мейера был выполнен на данных Фиг. 7-9. Коэффициенты корреляции Пирсона были рассчитаны для Фиг. 12 между исходными уровнями сывороточного IL-8 и другими измерениями исходных биомаркеров, как указано. Показатели оценки рассчитывали на основе списка генов, используя средние значения z нормализованных значений всех генов для каждого образца. Значения P на Фиг. 13 были рассчитаны путем обработки IL-8 как дихотомической переменной с использованием t-критерия Уэлча; Значения P <0,05 считались значимыми.

Результаты:

Предварительный пан-опухолевый анализ показал, что у пациентов с повышенным уровнем IL-8 в сыворотке крови на исходном уровне наблюдаются худшие результаты. Первоначальный перекрестный анализ объединенных, непроверенных базовых уровней IL-

8 в сыворотке у 1551 пациента показал снижение эффективности терапии, содержащей ниволумаб, у пациентов с более высокими исходными уровнями IL-8 (Фиг. 7). Распределение сывороточного IL-8 на тертильные диапазоны показало обратную корреляцию между исходным сывороточным IL-8 и OS. Подтвержденный пан-опухолевый анализ подтвердил снижение выживаемости у пациентов с повышенным уровнем IL-8 в сыворотке крови в начале исследования. Анализ объединенных данных от 1344 пациентов, получавших терапию на основе ниволумаба в четырех исследованиях фазы 3 (испытания CheckMate -017, -057, -067, -025), охватывающих RCC, меланому, а также плоскоклеточный и неплоскоклеточный NSCLC, подтвердил, что повышенный исходный уровень IL-8 уровней были связаны со снижением OS (Фиг. 8). Анализ по типу опухоли в каждом исследовании Фазы 3 ниволумаба, объединенном на Фиг. На Фиг.8 показано снижение выживаемости у пациентов с повышенными уровнями IL-8 в сыворотке в начале исследования (Фиг.9). Анализ исходного уровня IL-8 в сыворотке крови в каждом исследовании ниволумаба Фазы 3, объединенном на Фиг. 8 показал сильную связь со сниженным OS, и эта связь исходного уровня IL-8 в сыворотке с OS не зависела от опухолевой массы и экспрессии PD-L1 опухолью; $P < 0,001$ (Фиг. 9)

Анализ кривой ROC выполняли с использованием OS, PFS или ORR, наряду с подтвержденными объединенными исходными данными IL-8 в сыворотке из четырех испытаний фазы 3 (испытания CheckMate -017, -057, -067, -025) (Фиг. 10). Анализ OS ROC идентифицировал исходный уровень IL-8 в сыворотке крови 23 пг/мл как предел для сегментированных пациентов, которые могут реагировать на терапию на основе ниволумаба (≤ 23 пг/мл) из тех, которые вряд ли будут реагировать на терапию (> 23 пг/мл). Анализ OS ROC данных CheckMate-067 применяли для оценки относительной ассоциации OS с уровнями IL-8 в сыворотке крови на исходном уровне, на 7 неделе и изменений по сравнению с исходным уровнем (Фиг. 11). Исходный уровень IL-8 или во время лечения на 7-й неделе лучше ассоциировался с OS, чем изменение исходного IL-8 у пациентов с меланомой.

Подгруппы периферических иммунных клеток и установленные иммунные профили генной экспрессии сравнивали с исходными уровнями IL-8 в сыворотке у пациентов с раком на поздней стадии в 6 исследованиях ниволумаба (Фиг. 12). Положительная корреляция наблюдалась между мРНК опухолевой CXCL8 и уровнем IL-8 в сыворотке по типам

опухолей. Корреляционные анализы у пациентов с меланомой были выполнены с использованием исходных данных IL-8 в сыворотке крови, дихотомизированных по уровню IL-8 (≤ 23 пг/мл или > 23 пг/мл). Наблюдалась положительная корреляция между мРНК опухолевой CXCL8 и исходным уровнем IL-8 в сыворотке (Фиг. 13, панель А). Уровни сывороточного IL-8 отрицательно коррелировали с сигнатурами воспалительных генов Т-клеток и IFN- γ (Фиг. 13, панель В.). Клинический ответ на терапию на основе ниволумаба был обогащен у пациентов с исходным сывороточным IL-8 ≤ 23 пг/мл (Фиг. 13).

Это исследование показало, что исходный уровень IL-8 в сыворотке может служить в качестве суррогатного маркера для иммуносупрессивного микроокружения опухоли и комбинация антитела анти-IL8 и антитела анти-PD-1 может быть эффективна у пациентов, страдающих от рака, с повышенным исходным уровнем IL-8.

Таблица 5. Краткое описание последовательностей

SEQ ID	Описание	Последовательность
1	HuMax-IL-8 VHCDR1	HYGMV
2	HuMax-IL-8 VHCDR2	VIWYDGSYEYNADSVK
3	HuMax-IL-8 VHCDR3	DRVGLFDY
4	HuMax-IL-8 VLCDR1	RASQSISSSYLA
5	HuMax-IL-8 VLCDR2	GPSSRAT
6	HuMax-IL-8 VLCDR3	QQYAGSLT
7	HuMax-IL-8 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSHYGMYWVRQAPGK GLEWVAVIWIYDGSYEYNADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDRVGLFDYWGQGTLLTVSS
8	HuMax-IL-8 VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSISSSYLA WYQQKPGQ APRLLIYGPSSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYAGSLTFGPGTKVDIK
9	HuMax-IL-8 HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSHYGMYWVRQAPGK GLEWVAVIWIYDGSYEYNADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDRVGLFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
10	HuMax-IL-8 LC	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSISSSYLA WYQQKPGQ APRLLIYGPSSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYAGSLTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
11	Ниволубам VHCDR1	NSGMH
12	Ниволубам VHCDR2	VIWYDGSKRYADSVKG
13	Ниволубам VHCDR3	NDDY
14	Ниволубам VLCDR1	RASQSVSSSYLA
15	Ниволубам VLCDR2	DASNRAT
16	Ниволубам VLCDR3	QQSSNWPRT
17	Ниволубам VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWIYDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSL RAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLTVSS

18	Ниволубам VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK
19	Ниволубам HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSL RAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLT LHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK
20	Ниволубам LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Эквиваленты

Специалисту в данной области техники будут понятны или сможет установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, раскрытых настоящей заявкой. Такие эквиваленты рассматриваются для включения в следующую формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения солидной опухоли у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества каждого из:

(a) антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2, и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8,

(b) антитела анти-PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18.

2. Способ по п. 1, где способ включает по меньшей мере один цикл введения, где цикл представляет собой период из 2 недель или 14 дней.

3. Способ по п. 1, где способ включает по меньшей мере один цикл введения, где цикл представляет собой период из 4 недель или 28 дней.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где для каждого из по меньшей мере одного цикла вводят одну дозу антитела анти-IL-8 в фиксированной дозе в диапазоне от 600 мг до 2400 мг, от 600 мг до 1200 мг, от 1200 до 2400 мг, от 600 мг до 800 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 2000 мг, от 2000 мг до 2200 мг или от 2200 мг до 2400 мг.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где для каждого из по меньшей мере одного цикла вводят одну дозу антитела анти-IL-8 в фиксированной дозе 2400 мг, 1200 мг или 600 мг, или фиксированной дозе приблизительно 2400 мг, 1200 мг или 600 мг.

6. Способ по любому из п.п. 1-5, где для каждого из по меньшей мере одного цикла вводят одну дозу антитела анти-IL-8 в дозе 240 мг, 360 мг или 480 мг, или в дозе приблизительно 240 мг, 360 мг или 480 мг.

7. Способ по любому из п.п. 1-6, где исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта выше нижнего предела количественной оценки.

8. Способ по п. 7, где исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта составляет >10 пг/мл.

9. Способ по п. 7, где исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта составляет между 10 пг/мл и 100 пг/мл.
10. Способ по п. 7, где исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта составляет между 10 пг/мл и 50 пг/мл.
11. Способ по п. 7, где исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта составляет между 10 пг/мл и 30 пг/мл.
12. Способ по п. 7, где исходный уровень IL-8 в сыворотке у субъекта составляет между 10 пг/мл и 23 пг/мл.
13. Способ по любому из п.п. 1-12, где рак прогрессировал или рецидивировал после анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапии.
14. Способ по любому из п.п. 1-13, где антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 вводили в следующих дозах:
 - (a) 2400 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти -PD-1;
 - (b) 1200 мг антитела анти -IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1;или
 - (c) 600 мг антитела анти-IL-8 и 240 мг, 360 мг или 480 мг антитела анти-PD-1.
15. Способ по любому из п.п. 1-14, где антитело анти-IL-8 или антитело анти-IL8 и антитело анти-PD-1 сформулированы для внутривенного введения.
16. Способ по любому из п.п.1-15, где антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 сформулированы вместе.
17. Способ по любому из п.п. 1-15, где антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 сформулированы отдельно.
18. Способ по любому из п.п. 1-17, где лечение включает до 13 или 26 циклов.
19. Способ по любому из п.п. 1-18, где антитело анти-IL-8, или антитело анти-IL-8 и антитело анти-PD-1 вводят в День 1 каждого цикла.
20. Способ по любому из п.п. 1-19, антитело анти-IL-8 вводят до введения антитела анти-PD-1.
21. Способ по п. 20, где антитело анти-IL-8 вводят в течение приблизительно 30 минут до введения антитела анти-PD-1.
22. Способ по любому из п.п. 1-21, где лечение вызывает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из уменьшения размера опухоли, уменьшения

количества метастатических поражений с течением времени, полный ответ, частичный ответ или стабильность заболевания.

23. Способ по любому из п.п. 1-21, где солидная опухоль ассоциирована с раком, выбранным из группы, состоящей из: меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточной карциномы, трижды негативного рака молочной железы, рака толстой кишки, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, рака предстательной железы и гепатоклеточной карциномы.

24. Способ по любому из п.п. 1-23, где опухоль является метастатической.

25. Способ по любому из п.п. 1-24, где опухоль является рецидивирующей.

26. Способ по любому из п.п. 1-25, где опухоль является неоперабельной.

27. Способ по любому из п.п. 1-26, где антитело анти-IL-8 содержит CDRs вариательной области тяжелой цепи и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 1-3 и 4-6, соответственно.

28. Способ по любому из п.п. 1-27, где антитело анти-IL-8 содержит последовательности вариательной области тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 7 и 8, соответственно.

29. Способ по любому из п.п. 1-28, где антитело анти-IL-8 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 9 и 10, соответственно.

30. Способ по любому из п.п. 1-29, где антитело анти-PD-1 содержит CDRs вариательной области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 11-13 и 14-16, соответственно.

31. Способ по любому из п.п. 1-30, где антитело анти-PD-1 содержит последовательности вариательной области тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 17 и 18, соответственно.

32. Способ по любому из п.п. 1-31, где антитело анти-PD-1 содержит последовательности тяжелой и легкой цепи, указанные в SEQ ID No: 19 и 20, соответственно.

33. Набор для лечения солидной опухоли у субъекта-человека, содержащий дозу антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариательной области легкой цепи, имеющей последовательность,

указанную в SEQ ID NO: 8, и дозу антитела анти-PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18, и инструкции по применению.

34. Набор по п. 33, где антитело анти-IL-8 содержит CDRs варибельной области тяжелой цепи и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 1-3 и 4-6, соответственно.

35. Набор по п.п. 33 или 34, где антитело анти-PD-1 содержит CDRs варибельной области тяжелой цепи и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID No: 11-13 и 14-16, соответственно.

36. Способ лечения солидной опухоли у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества каждого из:

(a) антитела анти-IL-8, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8,

(b) антитела анти-PD-1, содержащего домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18,

где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке по меньшей мере 10 пг/мл.

37. Способ по п. 36, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке между 5 пг/мл и 100 пг/мл.

38. Способ по п. 37, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке между 10 пг/мл и 50 пг/мл.

39. Способ по п. 37, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке между 10 пг/мл и 30 пг/мл.

40. Способ по п. 37, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке между 10 пг/мл и 23 пг/мл.

41. Способ лечения солидной опухоли у субъекта-человека, включающий

(i) определение исходного уровня IL-8 в сыворотке у субъекта-человека;
(ii) если человек имеет в сыворотке IL-8 в сыворотке по меньшей мере 5 пг/мл, введение субъекту эффективного количества каждого из:

(a) антитело анти-IL-8, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8, и

(b) антитело анти-PD-1, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющей последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18.

42. Способ по п. 41, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке по меньшей мере 10 пг/мл.

43. Способ по п. 41, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке между 10 пг/мл и 50 пг/мл.

44. Способ по п. 41, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке между 10 пг/мл и 25 пг/мл.

45. Способ по п. 41, где субъект-человек имеет исходный уровень IL-8 в сыворотке меньше чем или равен 23 пг/мл.

46. Способ определения вероятности ответа субъекта-человека, страдающего от солидной опухоли, на терапию, содержащую of антитело анти-PD-1, включающий:

определение исходного уровня IL-8 в сыворотке у субъекта-человека;

где субъект-человек может ответить на терапию, если исходный уровень IL-9 в сыворотке составляет между 10 пг/мл и 50 пг/мл.

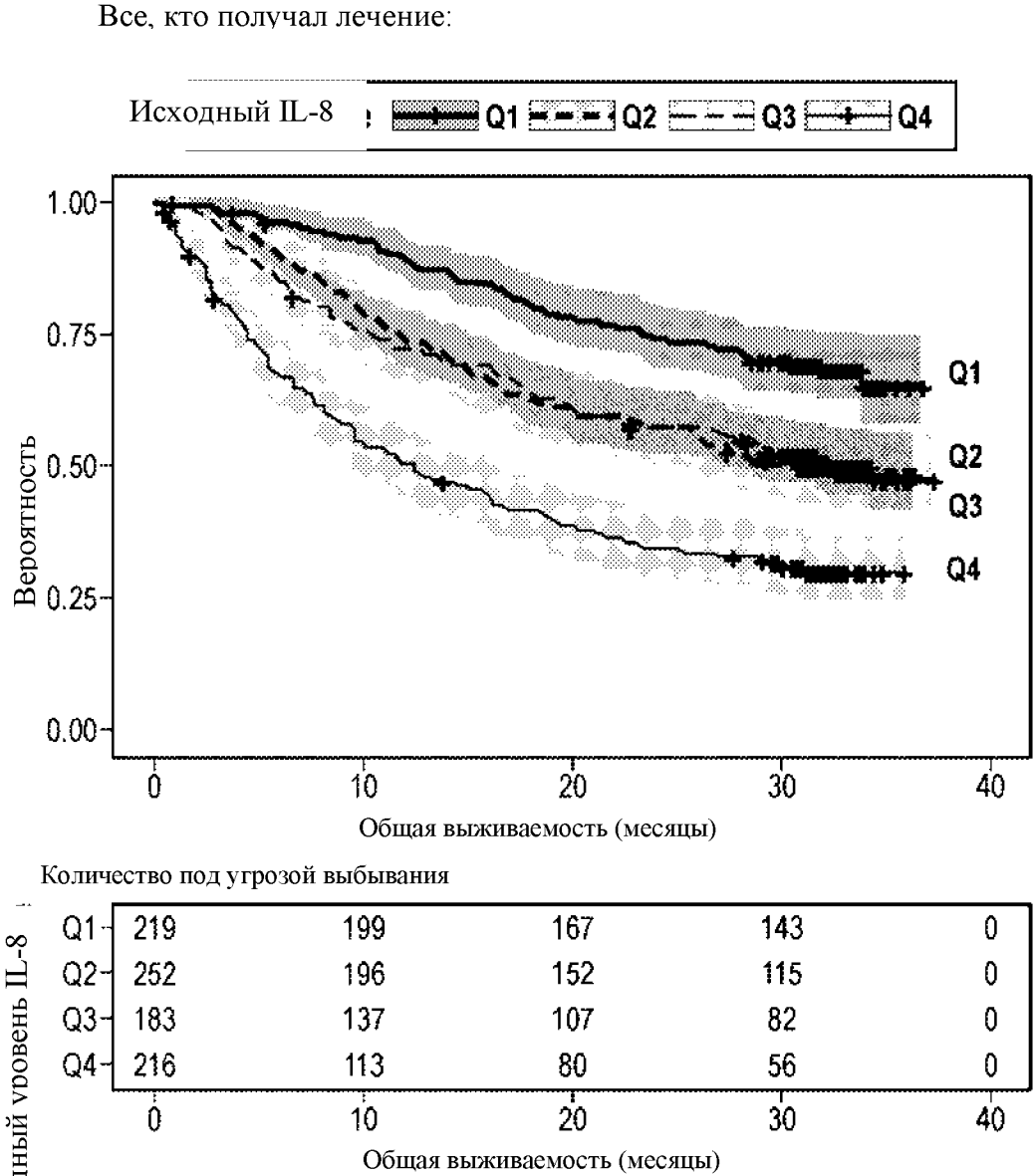
47. Способ по п. 46, где субъект-человек может ответить на терапию, если исходный уровень IL-9 в сыворотке составляет между 10 пг/мл и 25 пг/мл.

48. Способ по п. 46, где субъект-человек может ответить на терапию, если исходный уровень IL-9 в сыворотке составляет меньше или равен 23 пг/мл.

49. Способ по любому из п.п. 1-32 и 36-45, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества антитела анти-CTLA-4.

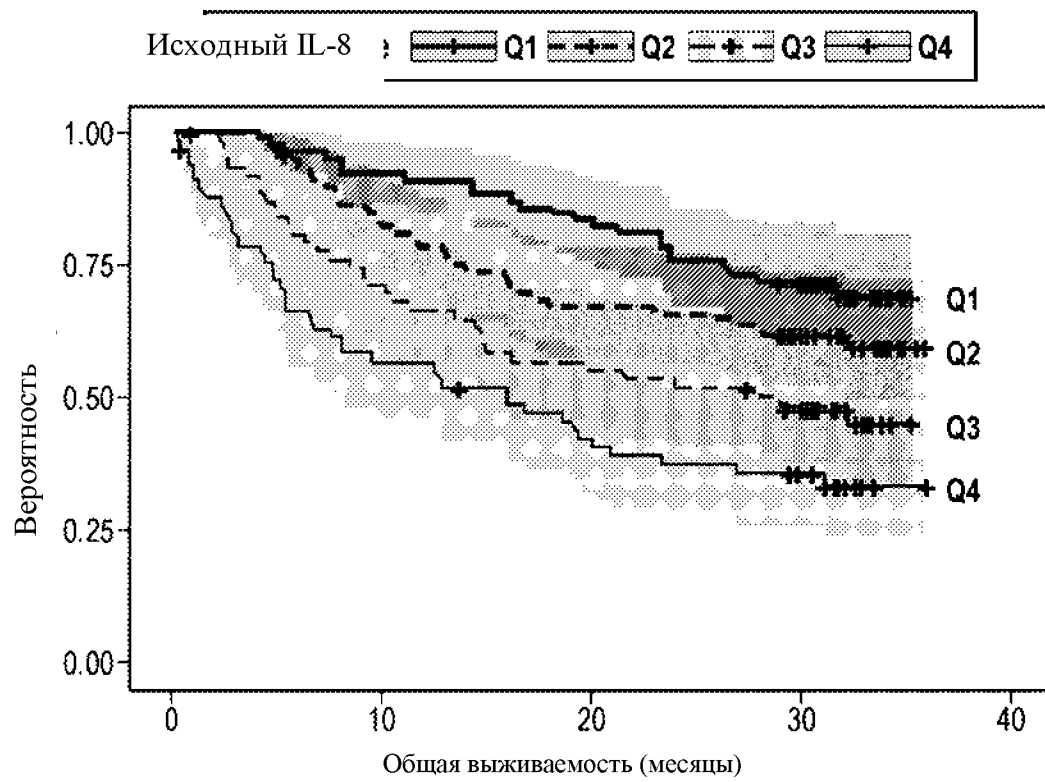
50. Способ по п. 49, где антитело анти-CTLA-4 выбрано из ипилимумаба и трелимумаба.

51. Набор по любому из п.п. 33-35, дополнительно содержащий антитело анти-CTLA-4.
52. Набор по п. 51, где антитело анти-CTLA-4 выбрано из ипилимумаба и трелимумаба.

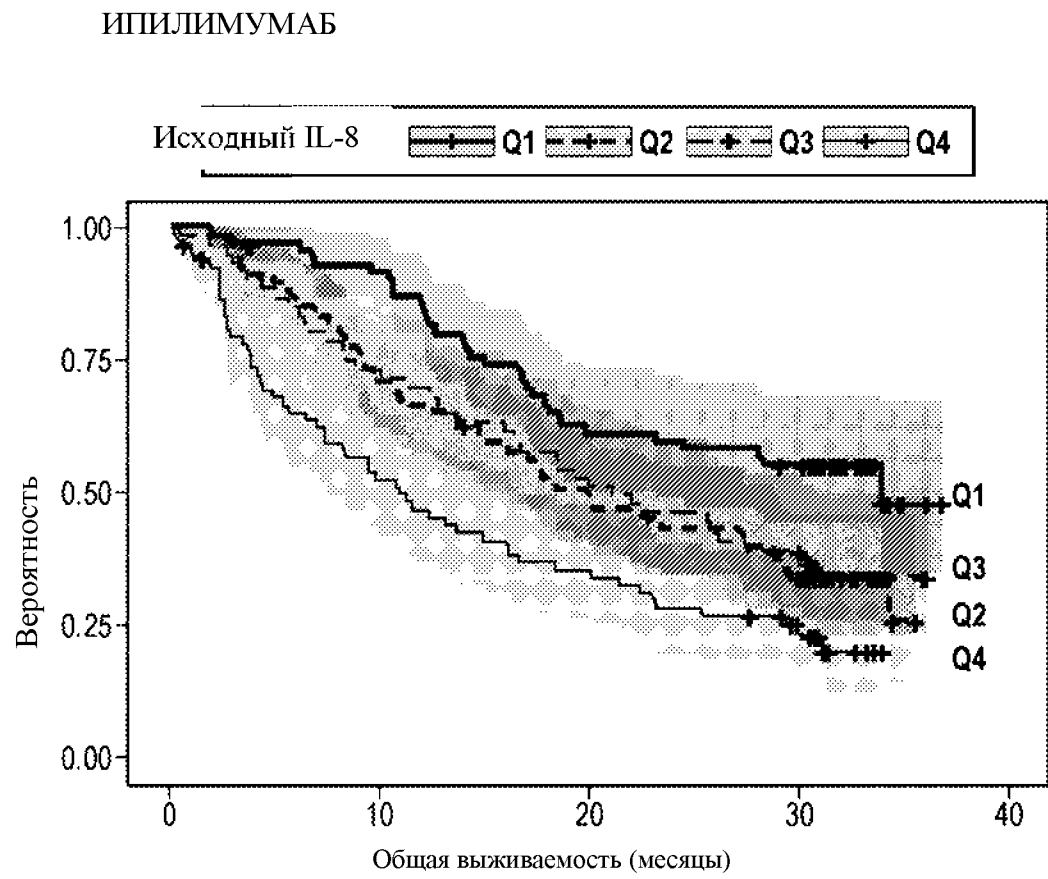


Фиг. 1A

НИВОЛУМАБ

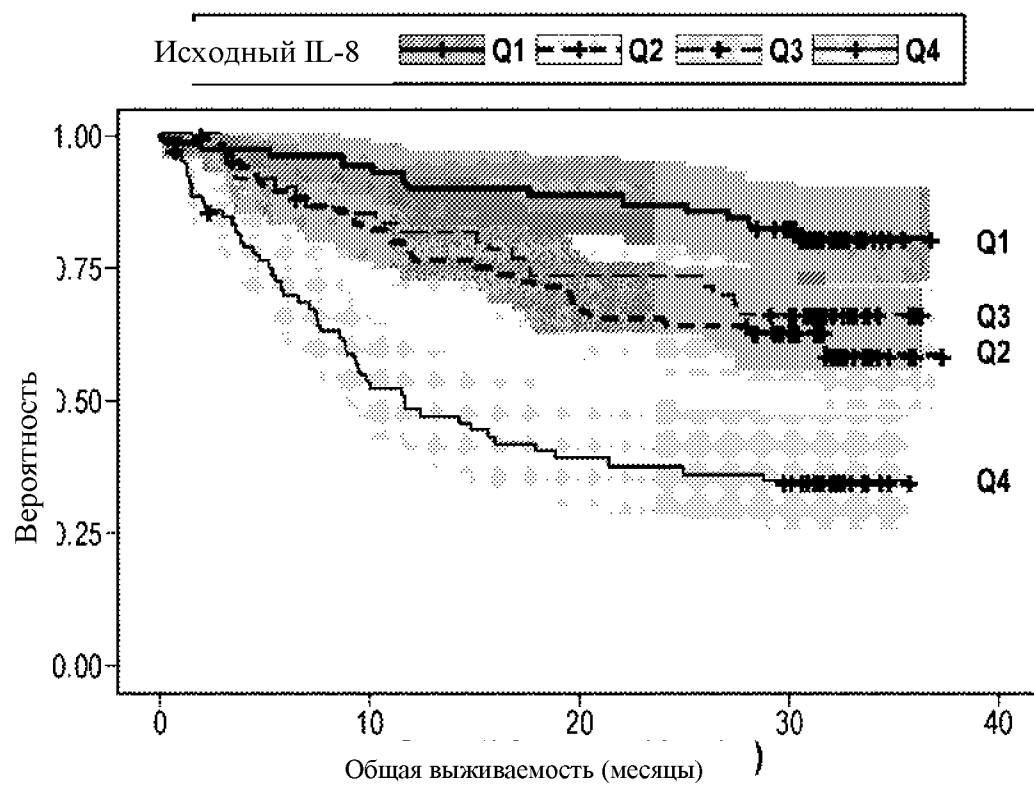


Фиг. 1В



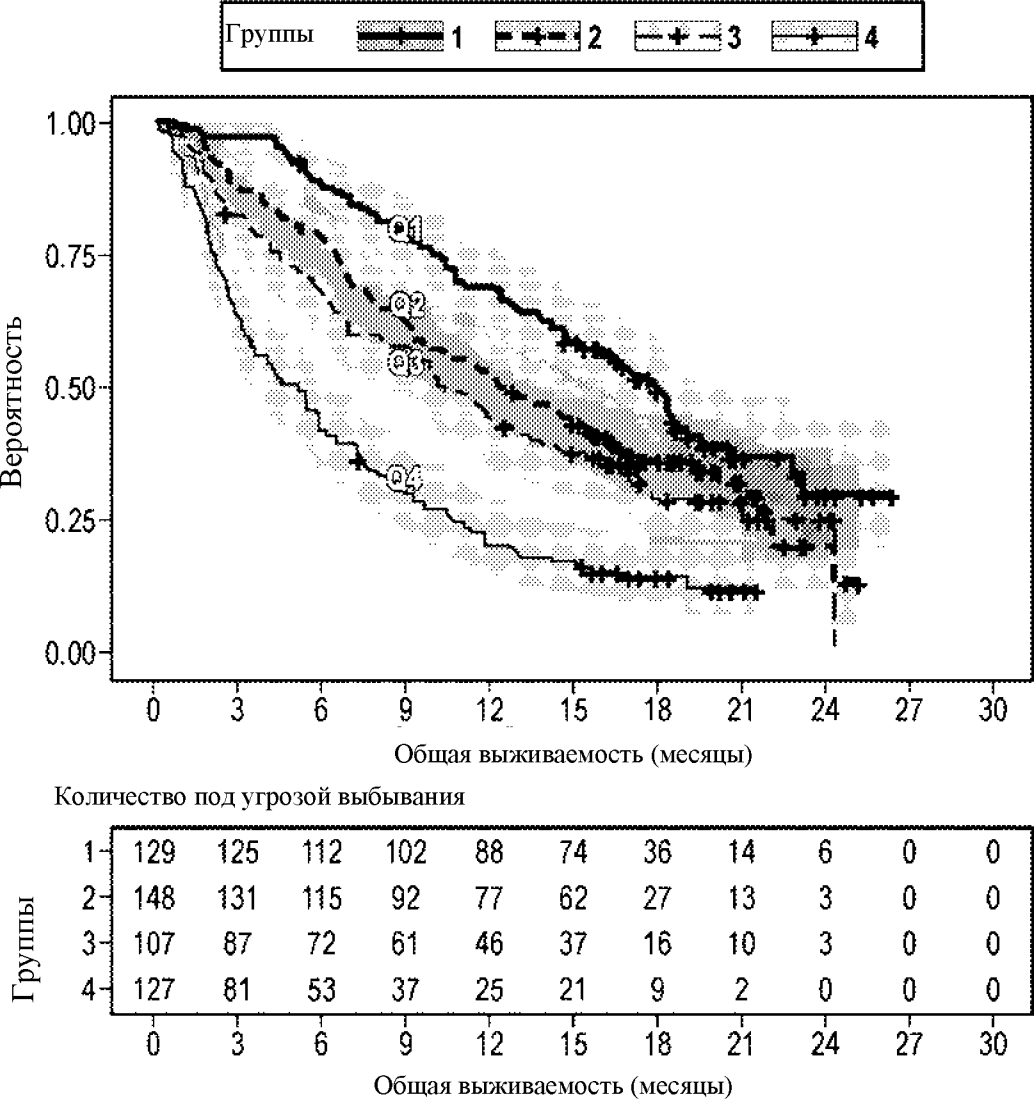
Фиг. 1С

НИВОЛУМАБ + ИПИЛИМУМАБ:



Фиг. 1D

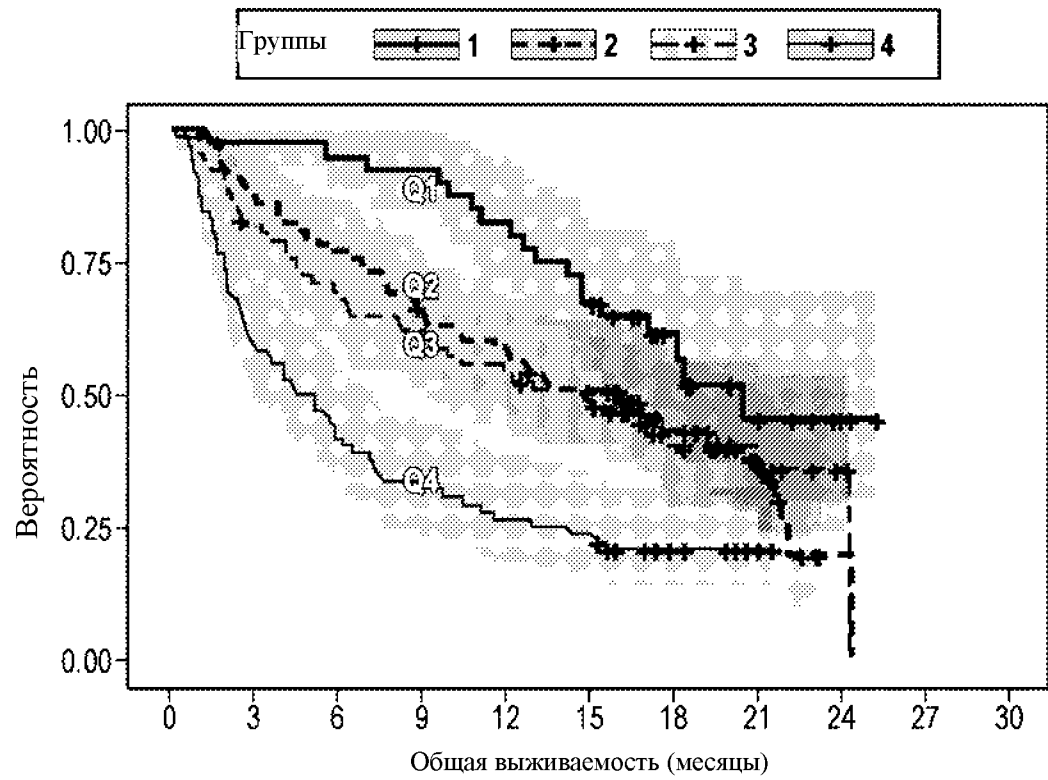
ВСЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ПАЦИЕНТЫ



Фиг. 2А

6/23

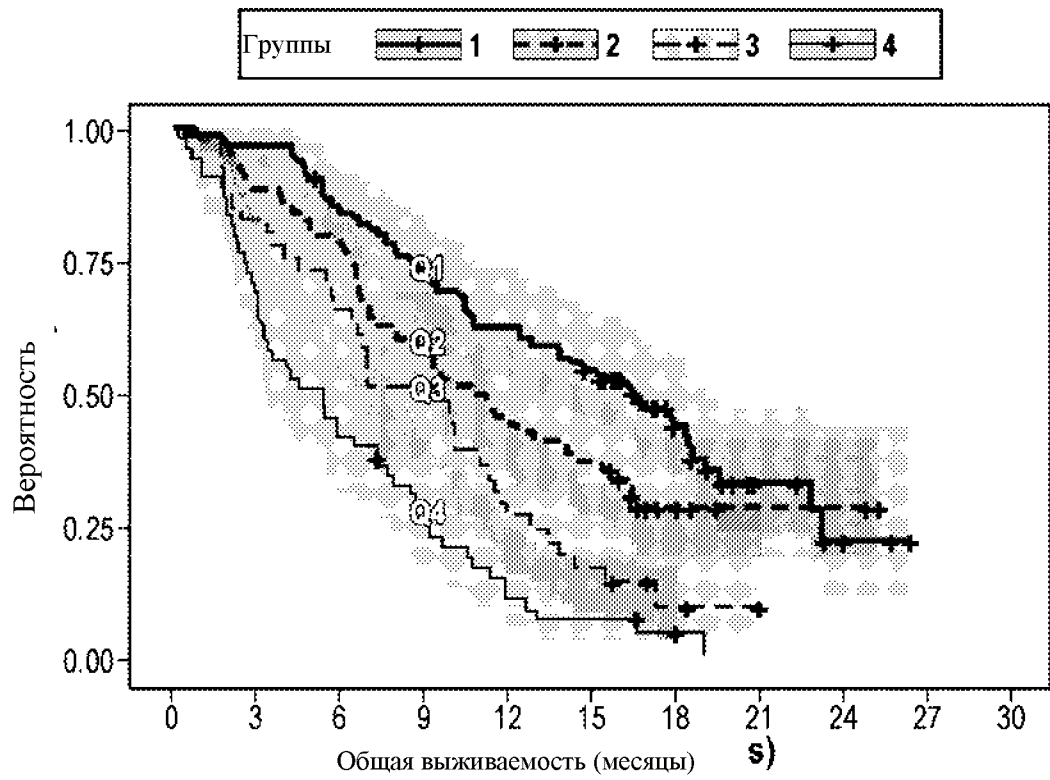
НИВОЛУМАБ:



Фиг. 2В

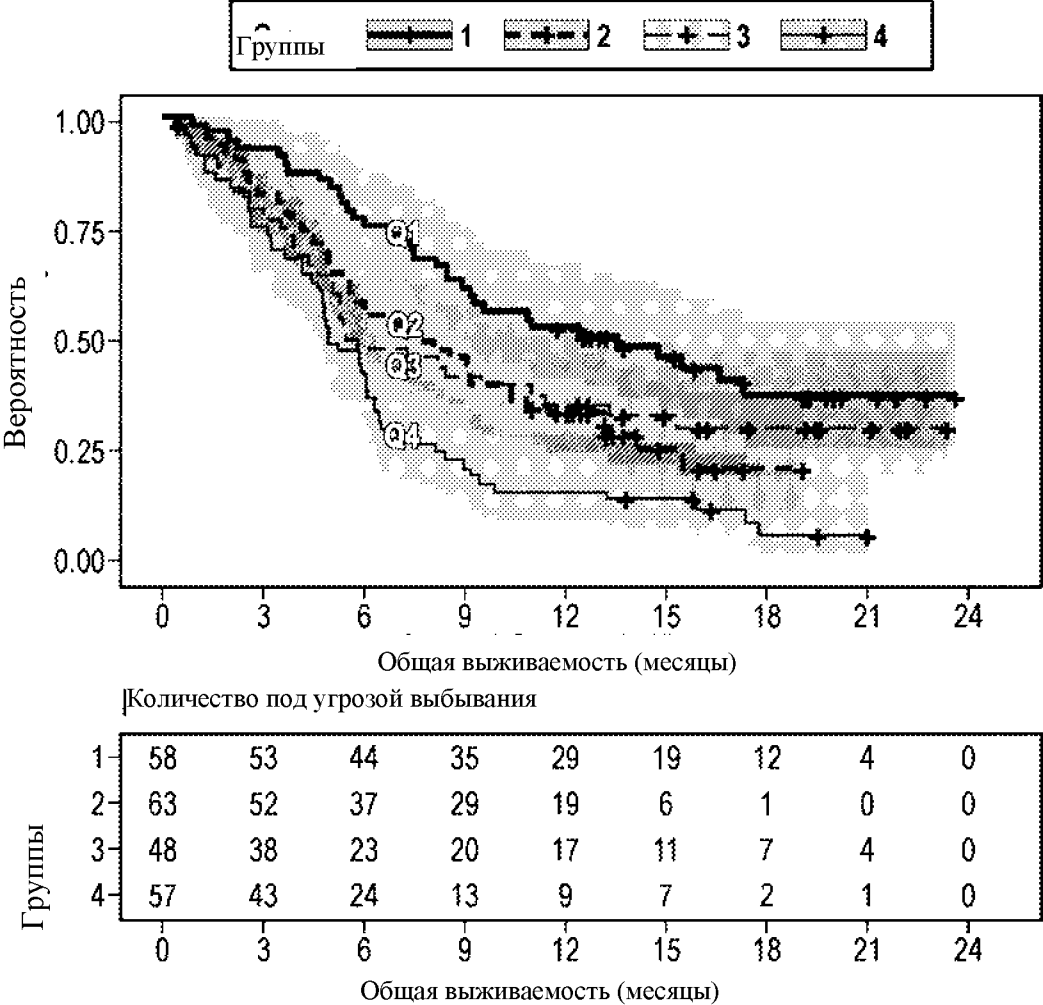
7/23

Доцетаксел:



Фиг. 2С

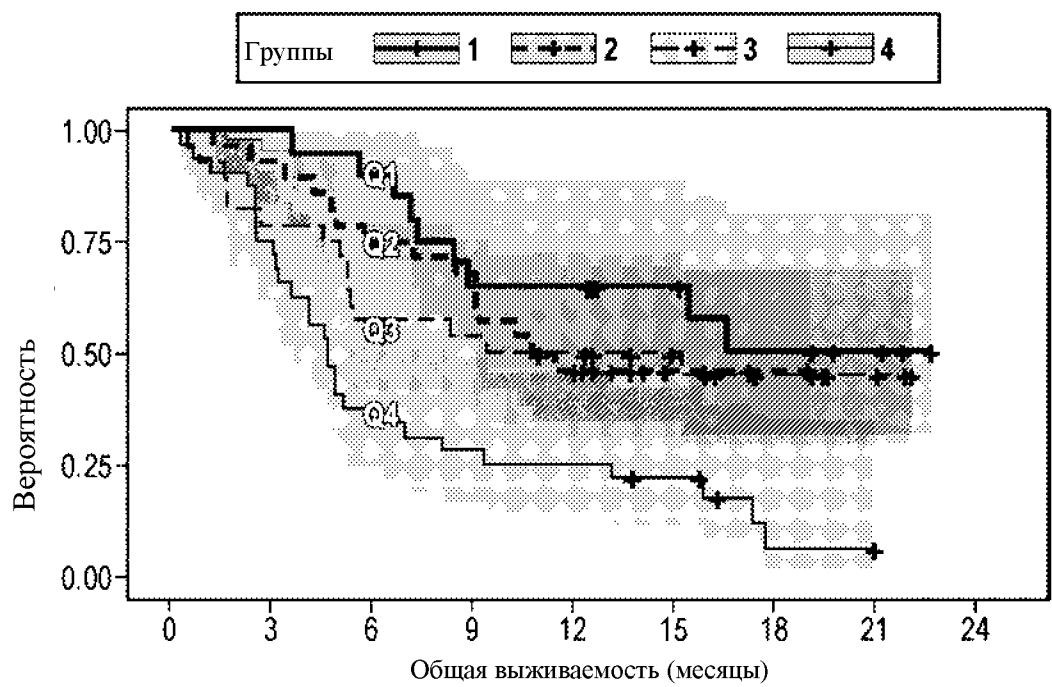
ВСЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ПАЦИЕНТЫ



Фиг. 3А

9/23

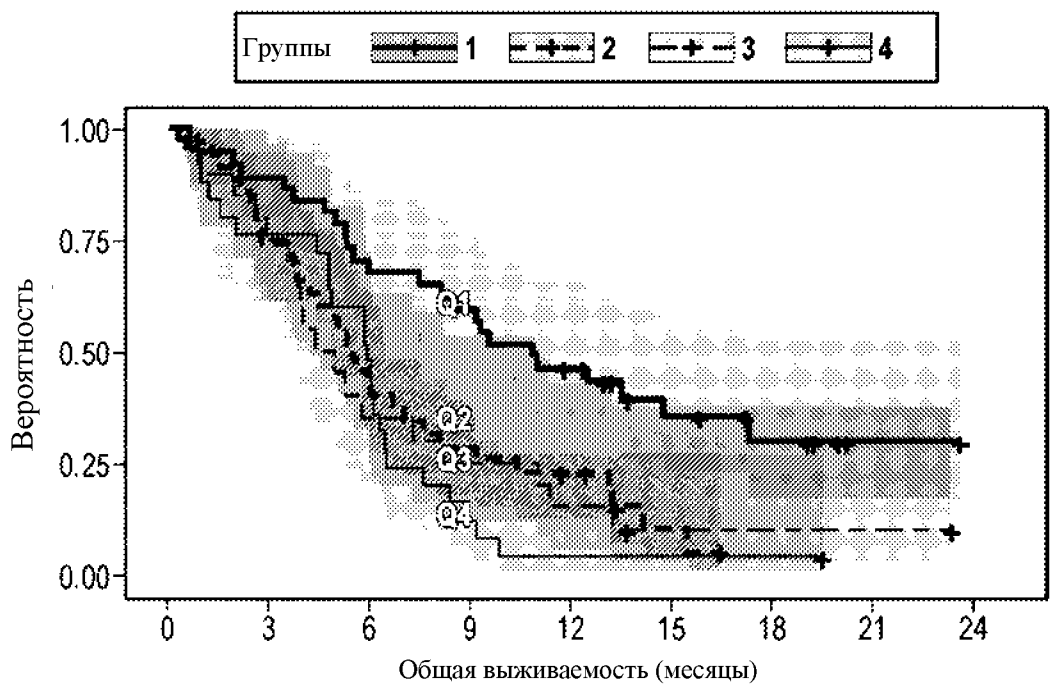
Ниволумаб:



Фиг. 3В

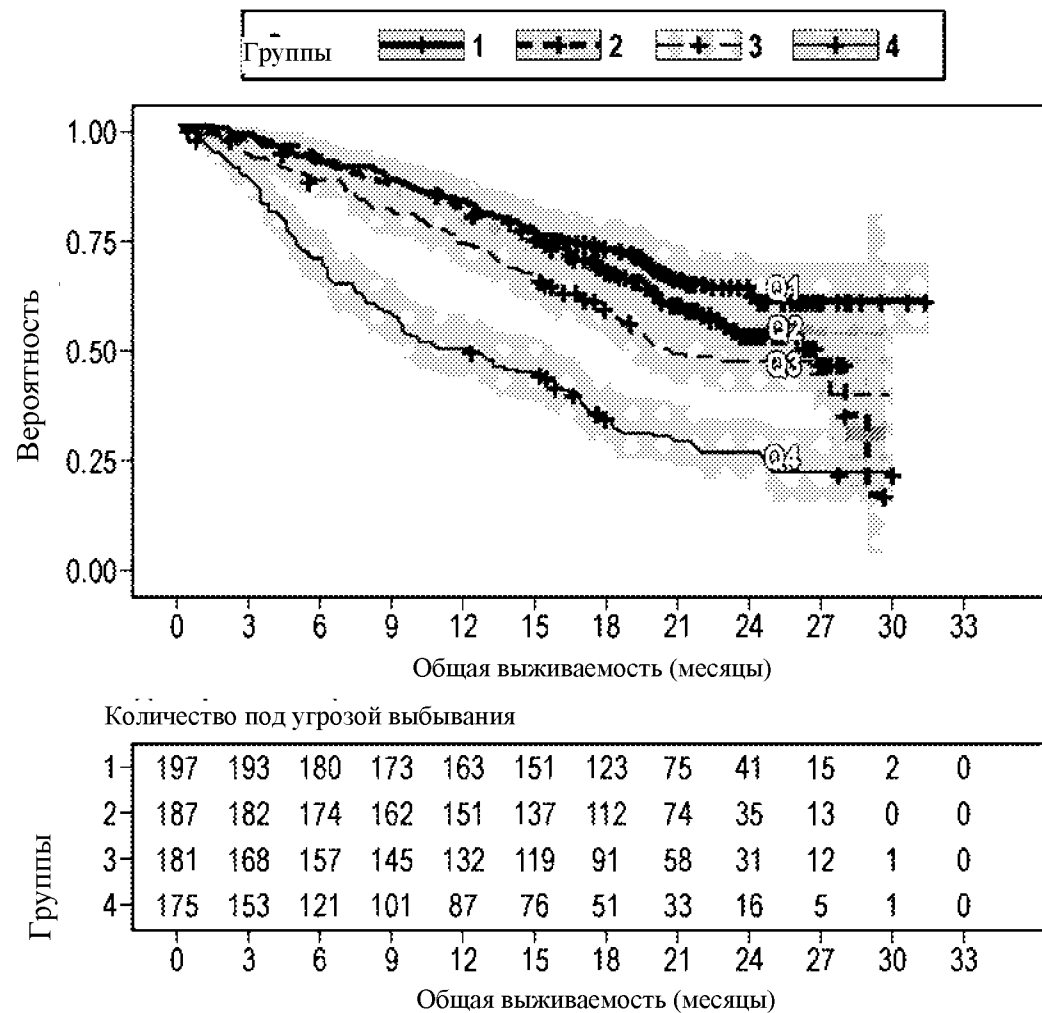
10/23

Доцетаксел:



Фиг. 3С

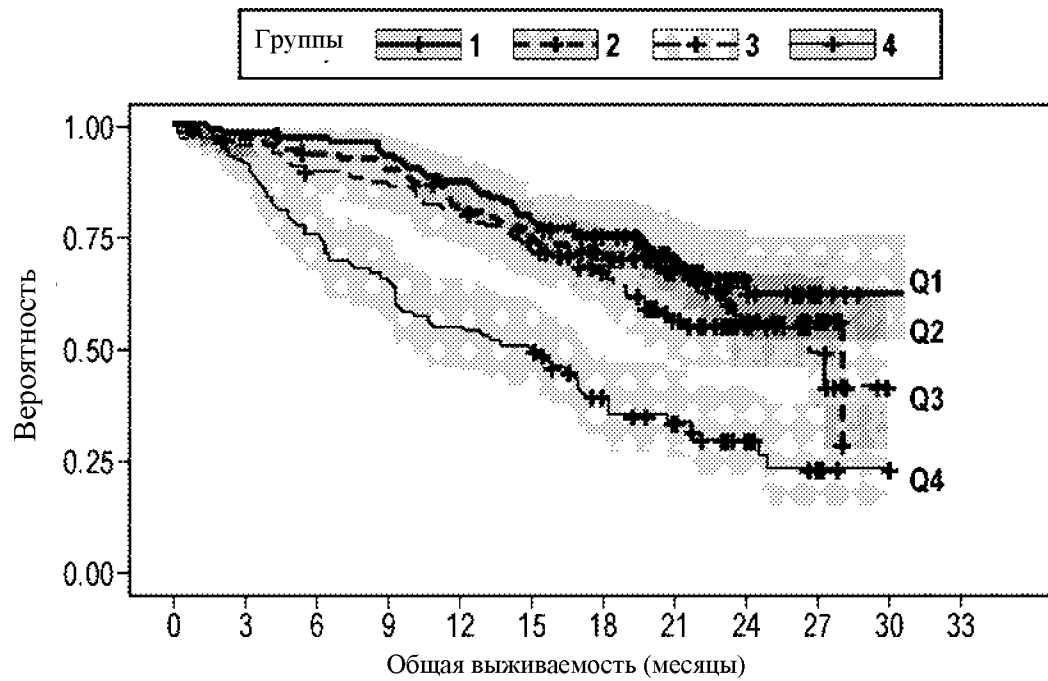
ВСЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ПАЦИЕНТЫ



Фиг. 4А

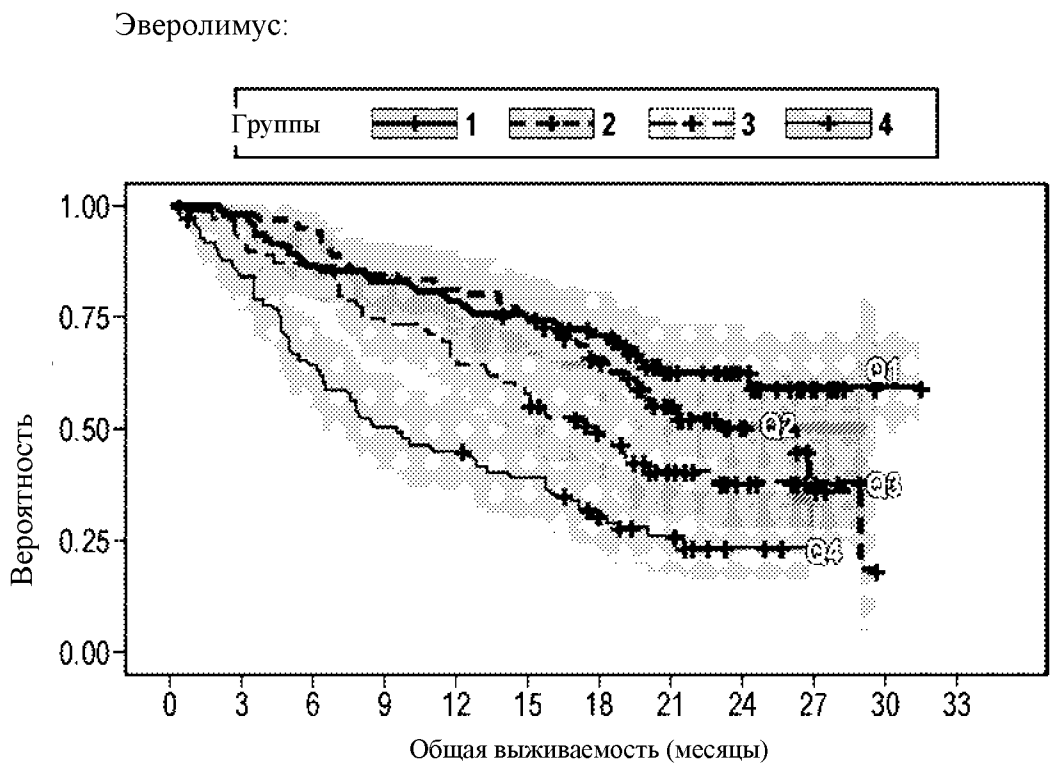
12/23

Ниволумаб:

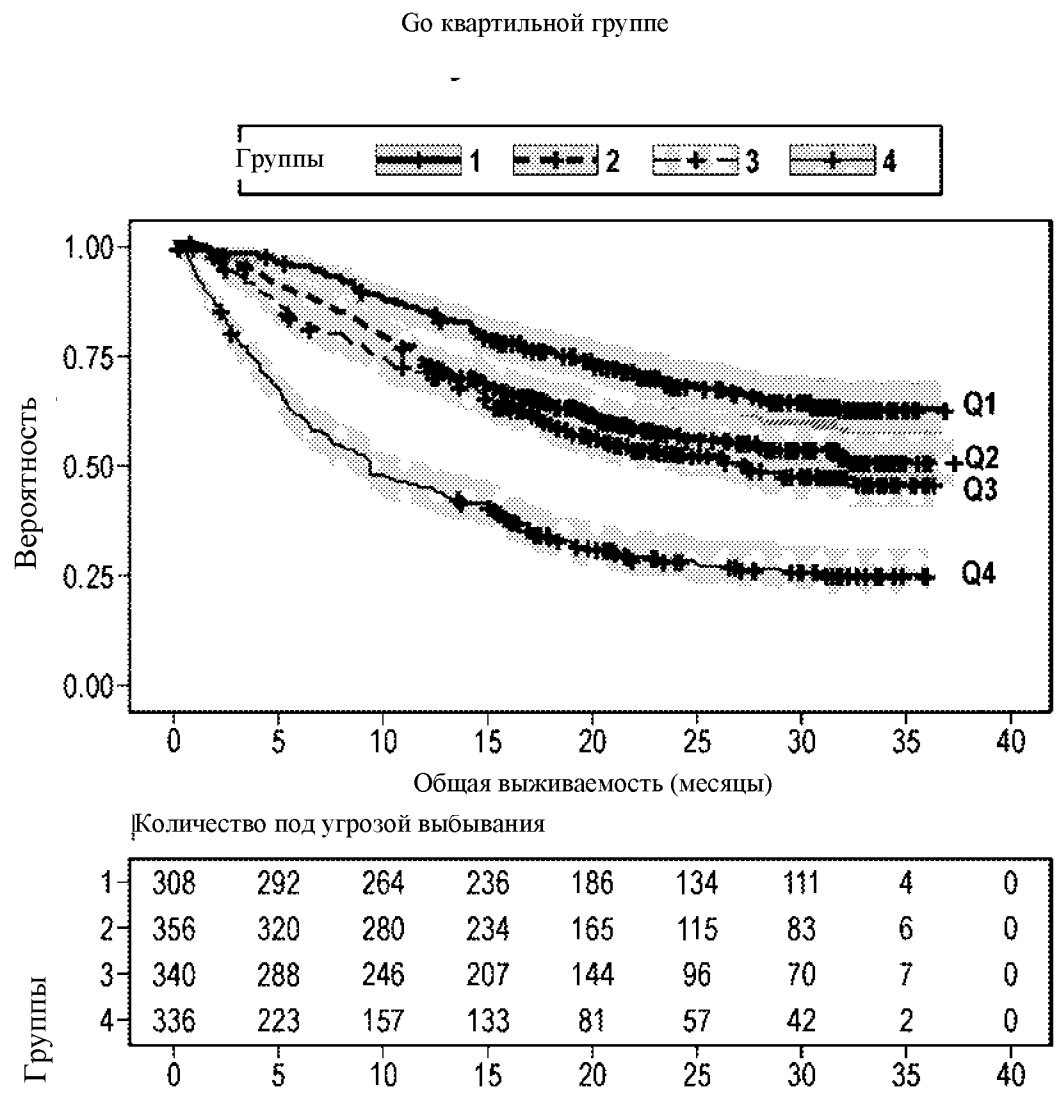


Фиг. 4В

13/23

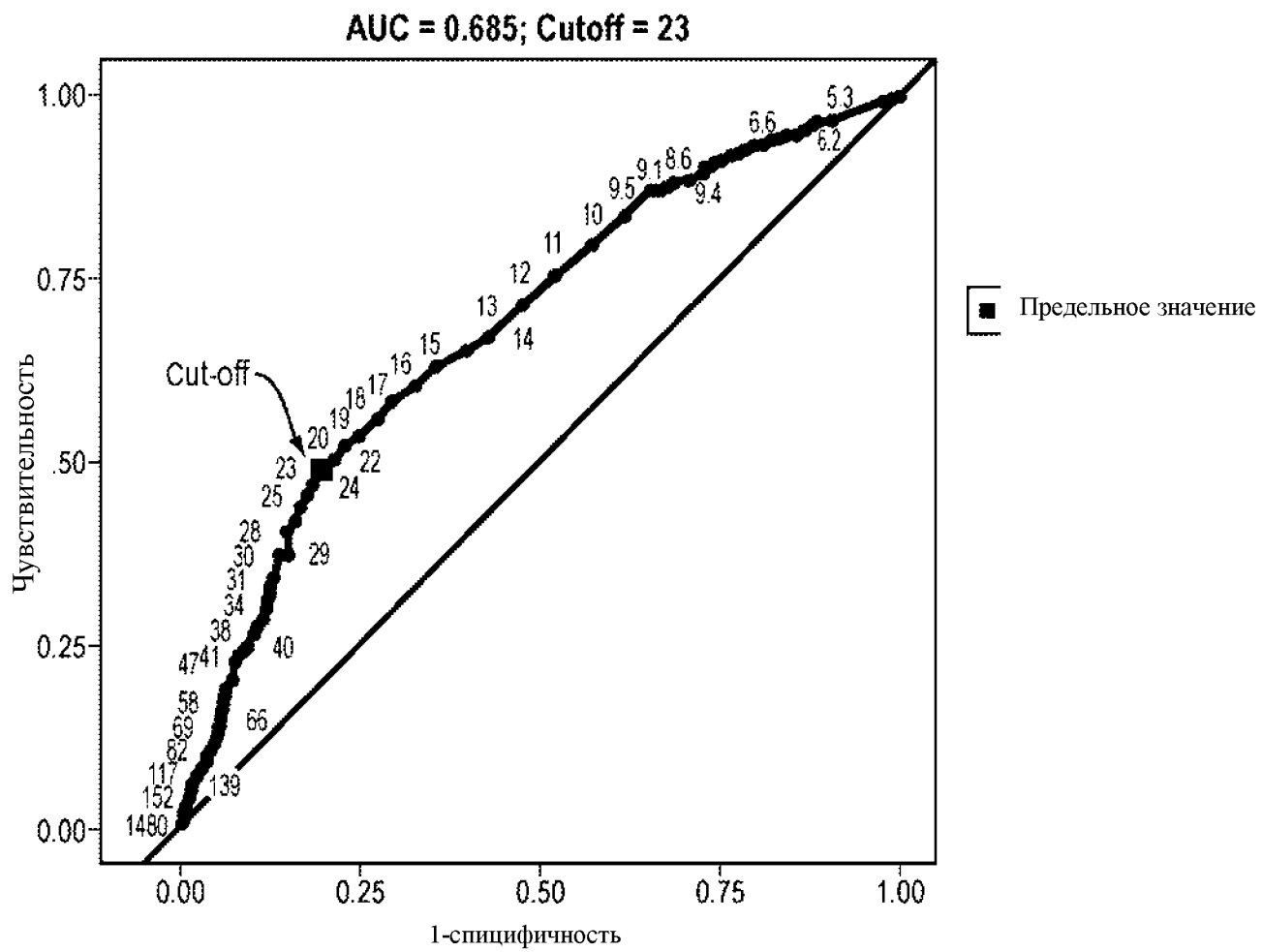


Фиг. 4С

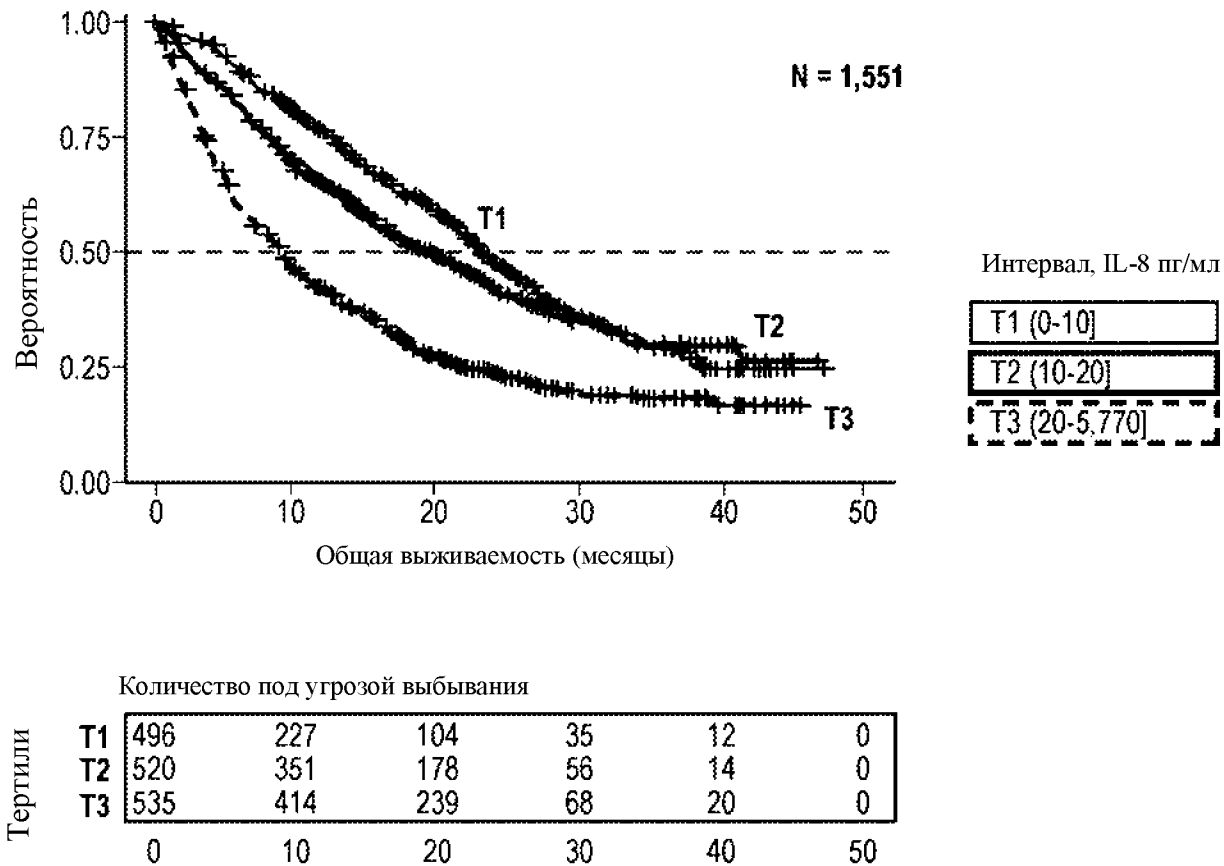


Фиг. 5

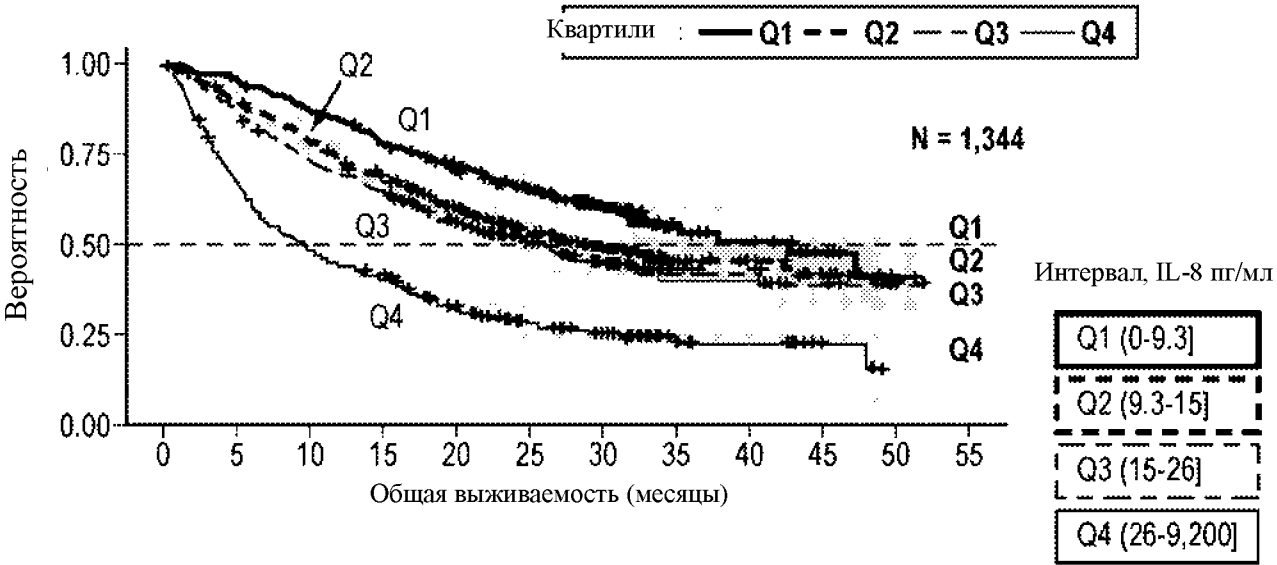
15/23



Фиг. 6



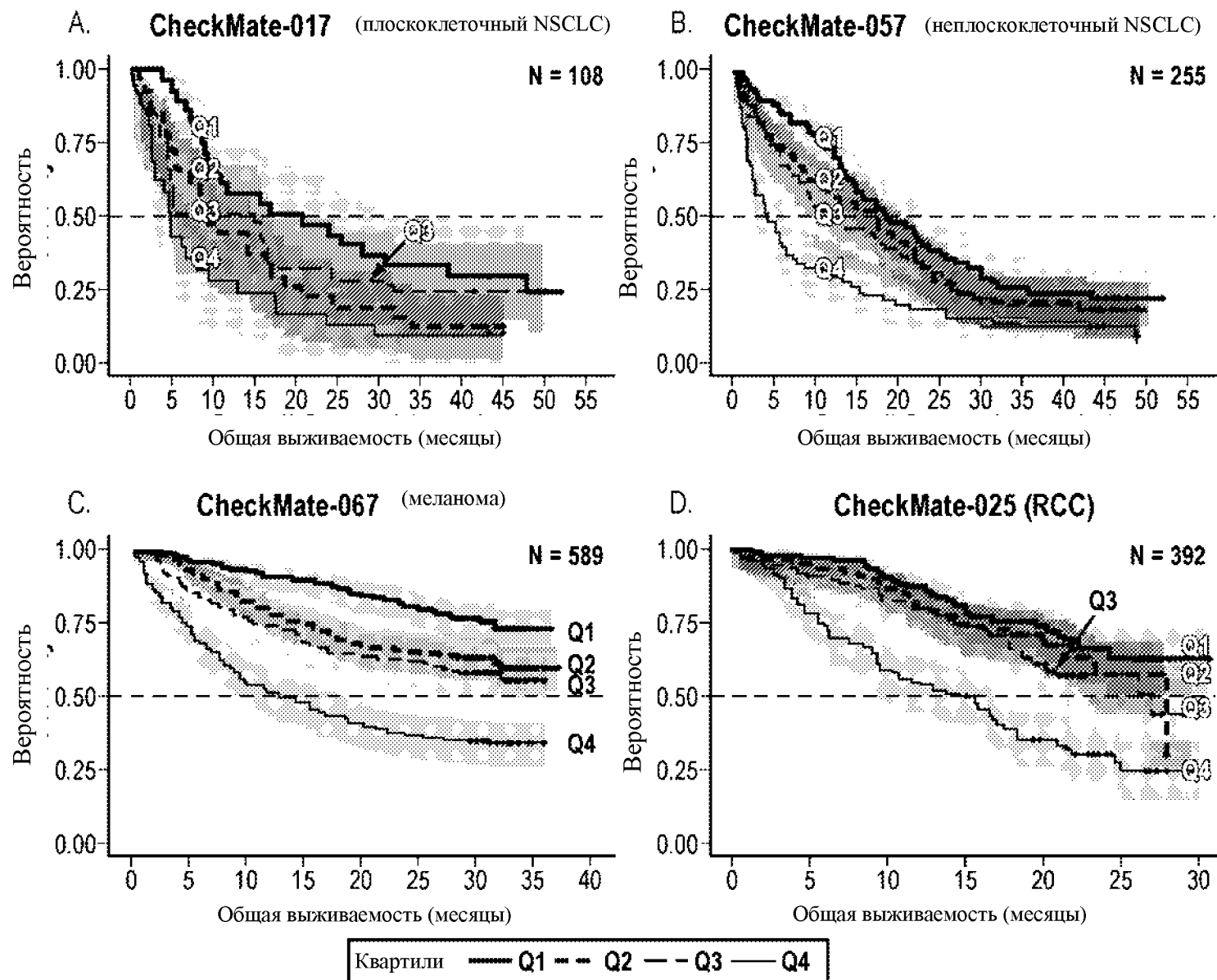
Фиг. 7



		Количество под угрозой выбывания											
Квартили	Q1	337	318	291	261	223	177	145	26	19	10	1	0
	Q2	371	332	290	251	194	142	104	24	15	5	0	0
	Q3	301	257	217	190	148	109	81	22	15	8	1	0
	Q4	335	221	159	135	94	73	55	13	11	3	0	0
		0	5	10	15	20	25	30	45	40	45	50	55

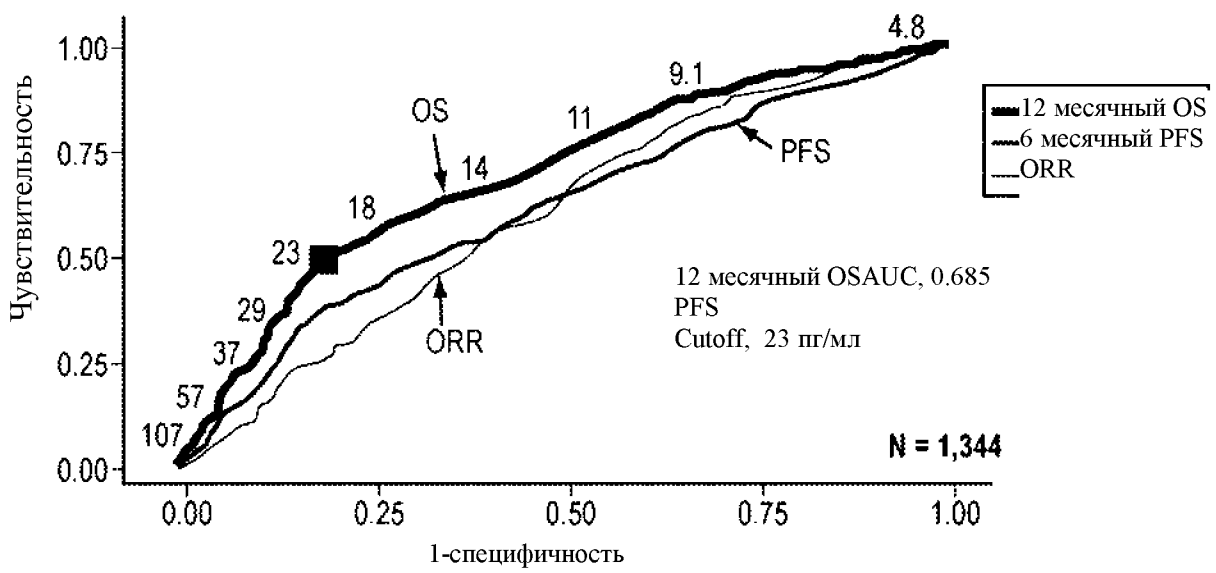
Фиг. 8

18/23



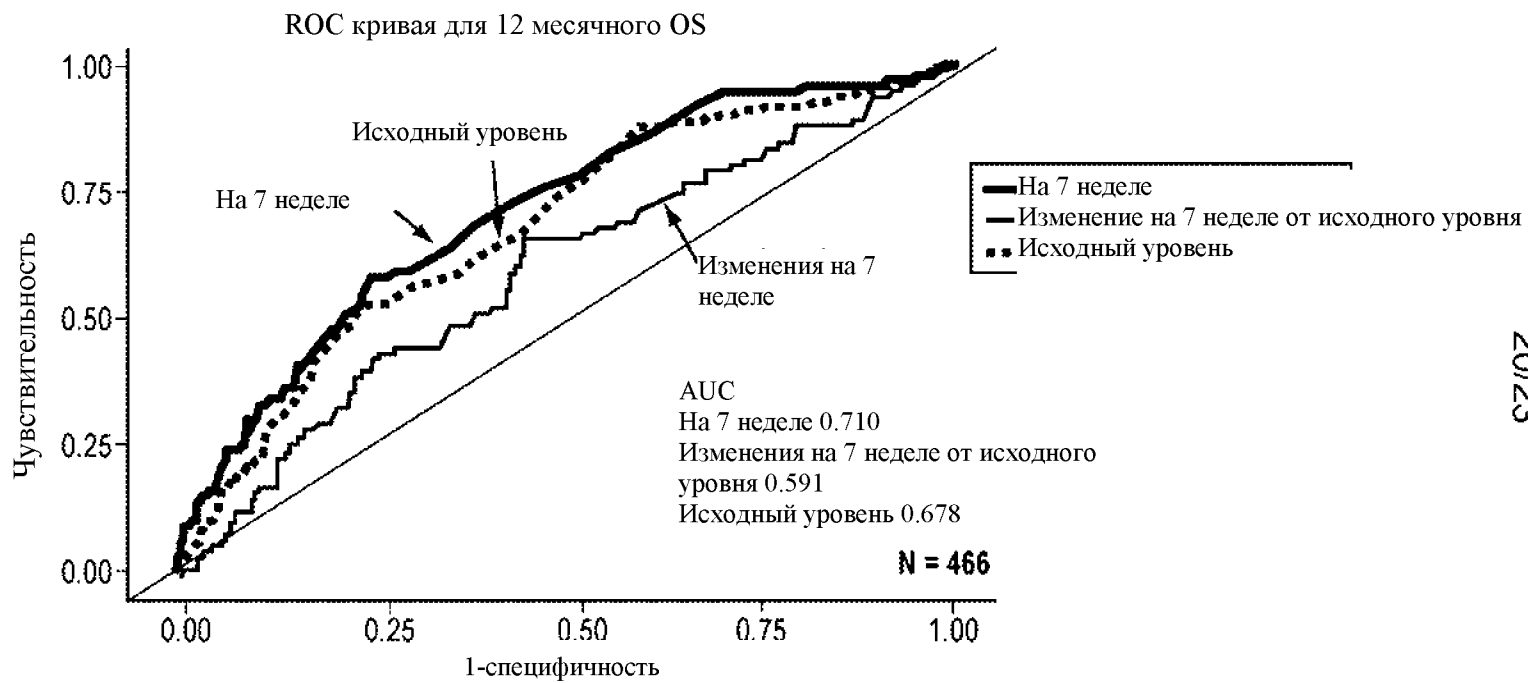
Фиг. 9

19/23

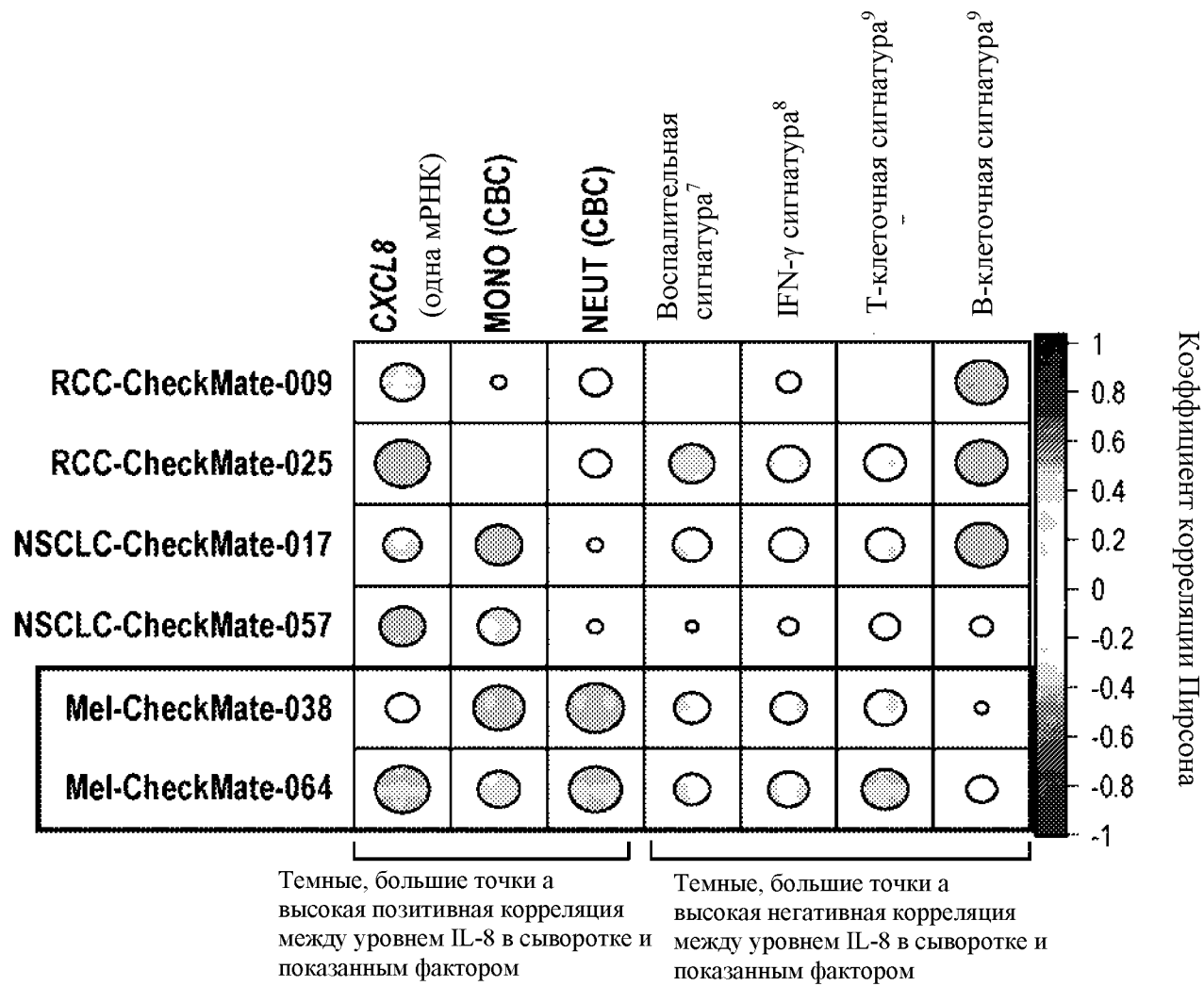


Фиг. 10

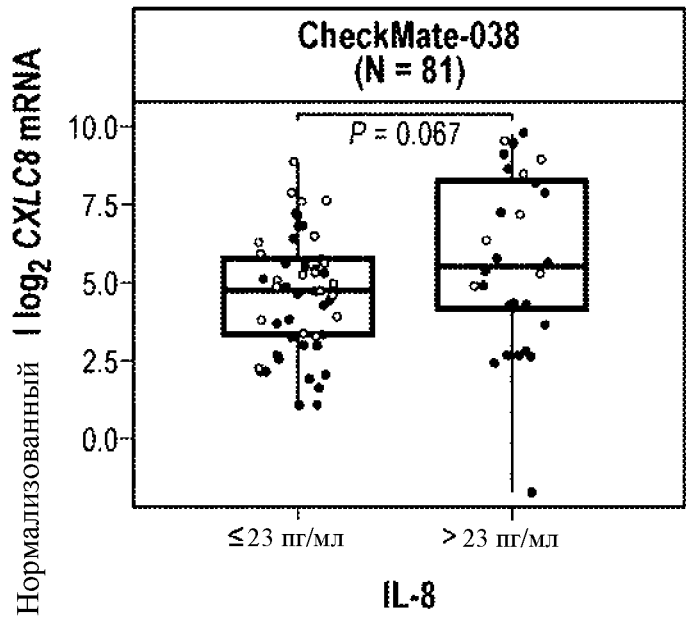
20/23



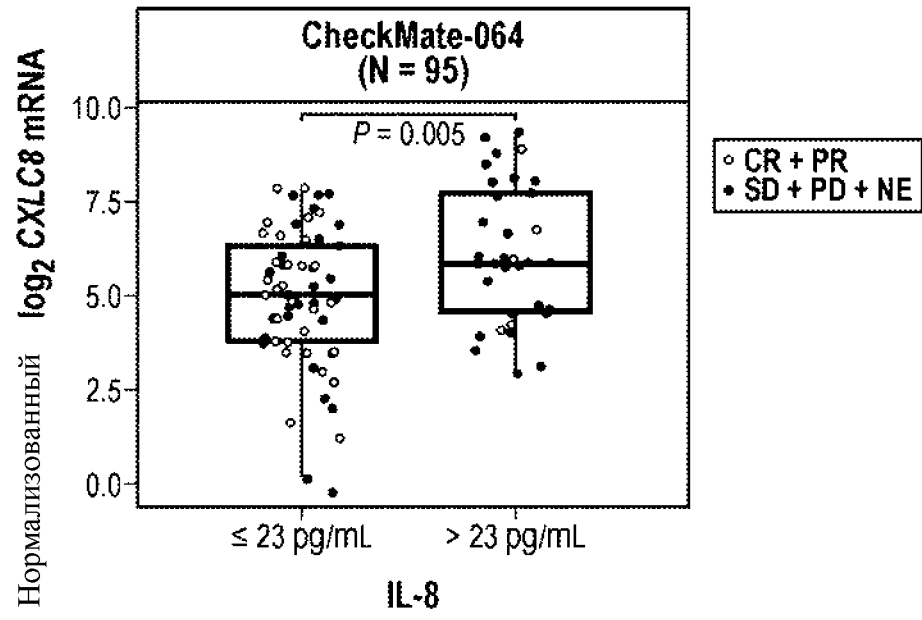
Фиг. 11

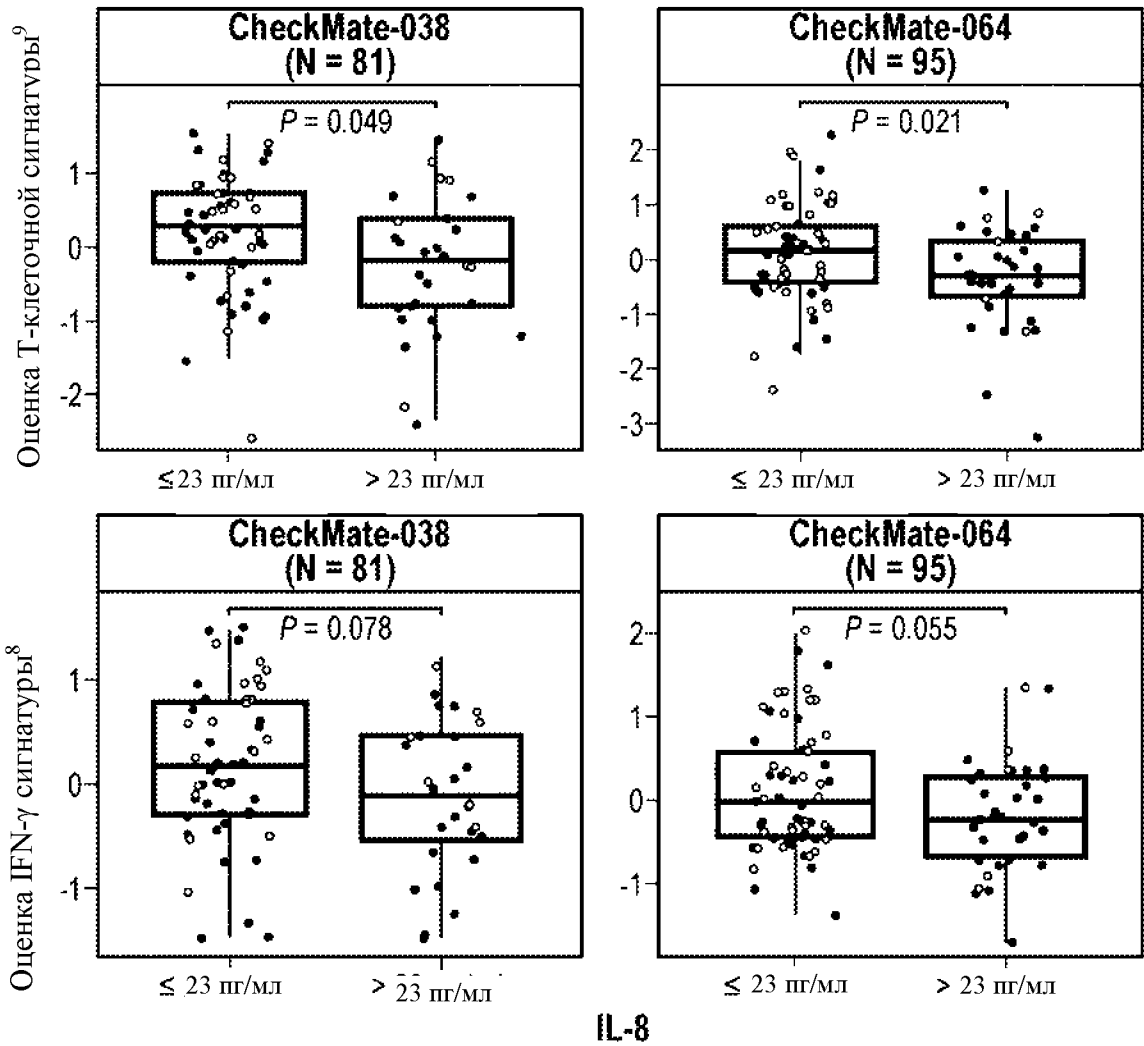


Фиг. 12



Фиг. 13А





○ CR + PR
● SD + PD + NE

Исследование	Уровень IL-8 в сыворотке	CR + PR	PD + SD + NE
CheckMate-038	≤ 23 pg/mL	20	33
CheckMate-038	> 23 pg/mL	7	21
CheckMate-064	≤ 23 pg/mL	31	30
CheckMate-064	> 23 pg/mL	5	29

Фиг. 13В