

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091738 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.16

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.01.19

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА АНТИТЕЛАМИ-АНТАГОНИСТАМИ К PD-1

(31) 62/620,106; 62/794,195

(72) Изобретатель:

(32) 2018.01.22; 2019.01.18

Атгийе Эдвард Ф., Бае Кионхва,
Греггер Джеймс Г., Се Хун, Майер
Кристина Лурдес (US)

(33) US

(86) PCT/IB2019/050449

(87) WO 2019/142149 2019.07.25

(88) 2019.09.26

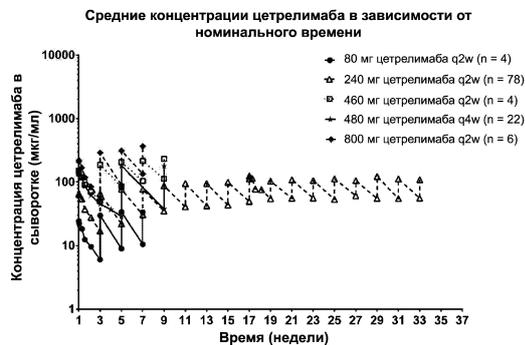
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения рака антителами-антагонистами к PD-1, составами антител-антагонистов к PD-1 и лекарственными препаратами с антителами к PD-1.



A1

202091738

202091738

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563761EA/052

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА АНТИТЕЛАМИ-АНТАГОНИСТАМИ К PD-1

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака антителами-антагонистами к PD-1, составами антител-антагонистов к PD-1 и лекарственными препаратами с антителами к PD-1.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленных через EFS-Web, все содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки. Текстовый файл ASCII, созданный 18 января 2019 г., назван JBI5152WOPCT1_ST25.txt и имеет размер 12 килобайт.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Иммунная система жестко управляется сетью костимуляторных и коингибиторных лигандов и рецепторов. Эти молекулы обеспечивают вторичные сигналы для активации Т-клеток и создают сбалансированную сеть положительных и отрицательных сигналов для максимизации иммунных ответов против инфекции и опухолей, в то же время ограничивая иммунитет против самих себя (Wang et al., (Epub Mar. 7, 2011) J Exp Med 208(3):577-92; Lepenies et al., (2008) Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 8:279-288). Терапия иммунных контрольных точек, нацеленная на коингибиторные пути в Т-клетках для стимулирования противоопухолевых иммунных ответов, привела к прогрессу в клиническом лечении пациентов с раком.

PD-1 представляет собой молекулу негативной иммунной контрольной точки, которая подавляет функции Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ в микросреде опухоли (TME). Связывание PD-1 со своими лигандами (PD-L1 и PD-L2) вызывает инактивацию и истощение Т-клеток в опухолях посредством ингибирования множества путей сигнализации от рецепторов Т-клеток, что приводит к снижению выживаемости, роста и пролиферации Т-клеток, нарушению эффекторной функции и изменению метаболизма. Доклинические исследования продемонстрировали, что блокада пути PD-1 может обращать истощение Т-клеток и стимулировать противоопухолевый иммунитет.

Хотя антитела к PD-1/PD-L1 демонстрируют обнадеживающие значения клинического ответа у пациентов с множественными солидными опухолями, показатели ответа все еще достаточно низкие и составляют около 15-20% у ранее получавших лечение пациентов (Swaika et al., (2015) Mol Immunol doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009).

Таким образом, существует потребность в новых терапевтических средствах, которые ингибируют иммуносупрессорную активность ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как PD-1, для применения в иммунотерапии рака.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В изобретении предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего

фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 240 мг до около 480 мг.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В изобретении также предложен лекарственный препарат, содержащий от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В изобретении также предложен лекарственный препарат, содержащий от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг

цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов,

для лечения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **ФИГ. 1** показана средняя сывороточная концентрация (мкг/мл) JNJ-63723283 (цетрелимаба) во времени у пациентов, получавших 80 мг, 240 мг, 460 мг, 480 мг или 800 мг один раз в две недели (q2w) или один раз в четыре недели (q4w), в зависимости от показаний. Число пациентов (n), получивших дозу, приведено в скобках.

На **ФИГ. 2** показана процентная доля (%) заполнения рецептора PD-1 агентом JNJ-63723283 (цетрелимаб) на CD3⁺ циркулирующих Т-клетках во времени (в соответствии с введенными дозами 1-39) у пациентов, получавших 240 мг цетрелимаба q2w. Перед: перед введением; EOI+2 ч: завершение инфузии плюс 2 часа; EOI+1 ч: завершение инфузии плюс 1 час; EOT: конец лечения.

На **ФИГ. 3** показана процентная доля (%) заполнения рецептора PD-1 агентом JNJ-63723283 (цетрелимаб) на CD3⁺ циркулирующих Т-клетках во времени (в соответствии с введенными дозами 1-14) у пациентов, получавших 480 мг цетрелимаба q4w. Перед: перед введением; EOI+2 ч: завершение инфузии плюс 2 часа; EOI+1 ч: завершение инфузии плюс 1 час; EOT: конец лечения.

На **ФИГ. 4** показано изменение во времени Т-клеточной активации у пациента, получающего 240 мг один раз в две недели (Q2W) (сплошная линия) или 480 мг один раз в четыре недели (Q4W) (пунктирная линия) JNJ-63723283 (цетрелимаб). Отношение 1 указывает на максимальную активацию Т-клеток. Д=доза; EOT=окончание лечения (временные отметки варьируются в зависимости от пациента); после=после инфузии; перед=перед инфузией; Q2W=один раз в 2 недели; Q4W=один раз в 4 недели; SEB=стафилококковый энтеротоксин В.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Все публикации, включая, без ограничений, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном описании, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

Следует понимать, что применяемые в настоящем документе термины предназначены только для цели описания вариантов осуществления и не имеют ограничительного характера. Все применяемые в настоящем документе технические и научные термины, если не указано иное, имеют общепринятое значение, понятное обычному специалисту в области, к которой относится изобретение.

В настоящем документе описаны иллюстративные способы и материалы, хотя при практическом осуществлении для проверки настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые

описаны в настоящем документе. При описании и изложении формулы настоящего изобретения будут применяться следующие термины.

При использовании в этом описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают и множественное число, если содержание текста четко не указывает на иное. Так, например, ссылка на «клетку» включает в себя комбинацию двух или более клеток и т. п.

Переходные термины «содержащий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» предназначены для обозначения их по существу общепринятых патентных значений; то есть (i) термин «содержащий», который является синонимом терминам «включающий», «содержащий» или «характеризующийся», является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа; (ii) «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанный в формуле изобретения; и (iii) «состоящий по существу из» ограничивает объем формулы изобретения конкретными материалами или этапами «и теми, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики» заявленного изобретения. Варианты осуществления, описанные в отношении фразы «содержащий» (или его эквивалентов), обеспечивают такое же значение, как варианты осуществления, описанные независимо друг от друга в отношении фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из».

Термин «антагонист» или «антагонистическое» относится к антителу к PD1, которое при связывании с PD-1 подавляет по меньшей мере одну биологическую активность, опосредованную лигандом PD-1 - PD-L1 и/или PD-L2. Антитело к PD-1 является антагонистом, если по меньшей мере одна биологическая активность, опосредованная PD-L1 или PD-L2, подавляется по меньшей мере приблизительно на 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% больше, чем в отсутствие антагониста (например, отрицательный контроль), или если подавление является статистически значимым по сравнению с подавлением в отсутствие антагониста. Типичной биологической активностью, опосредованной связыванием PD-L1 или PD-L2 с PD-1, является ингибирование антиген-специфических Т-клеток CD4⁺ и/или CD8⁺. Следовательно, антитело-антагонист ослабляет опосредованное PD-L1 подавление, что приводит к усилению иммунных ответов.

Термин «**PD-1**» относится к человеческому белку 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1). PD-1 также известен как CD279 или PDCD1. Аминокислотная последовательность зрелого человеческого PD-1 (без сигнальной последовательности) показана в последовательности **SEQ ID NO: 11**. Внеклеточный домен охватывает остатки 1-150, трансмембранный домен охватывает остатки 151-171, а цитоплазматический домен охватывает остатки 172-268 в последовательности **SEQ ID NO: 11**.

SEQ ID NO: 11

PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQ
TDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRTVQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCAISLAPKAQI

KESLRAELRVTERRAEVPTAHNPSPPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICS
 RAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFVSDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVF
 PSGMGTSPPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL

Термин **«антитела»** используется в широком смысле и включает в себя молекулы иммуноглобулинов, относящихся к любому классу, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM или подклассу IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, включая легкую цепь либо типа каппа (κ), либо типа лямбда (λ). Антитела включают в себя моноклональные антитела, полноразмерные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, биспецифические или мультиспецифические антитела, димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий фрагмент требуемой специфичности. **«Полноразмерные антитела»** состоят из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), соединенных между собой дисульфидными мостиками. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи (CL). VH и VL можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), между которыми располагаются каркасные области (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, расположенных в направлении от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Антитела включают в себя антитела, полученные с использованием различных технологий, включая антитела, полученные из иммунизированных мышей или крыс или идентифицированные из библиотек фаговых дисплеев или дисплеев млекопитающих, как описано в настоящем документе.

«Определяющие комплементарность области (CDR)» представляют собой области антител, которые связывают антиген. Существуют три CDR в области VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три CDR в области VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). CDR можно определить с помощью различных схем, например, по Кабат (Wu et al. (1970) J Exp Med 132: 211-50) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Чотиа (Chothia et al. (1987) J Mol Biol 196: 901-17), IMGT (Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77) и AbM (Martin and Thornton (1996) J Mol Biol 263: 800-15). Описано соответствие между различными схемами и нумерациями вариабельных областей (см., например, Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77; Honegger and Pluckthun, (2001) J Mol Biol 309:657-70; база данных International ImMunoGeneTics (IMGT); веб-ресурсы, http://www_imgt_org). Для разметки CDR можно использовать доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC. Используемые в настоящем документе термины «CDR», «HCDR1», «HCDR2», «HCDR3», «LCDR1», «LCDR2» и «LCDR3» включают в себя CDR, определенные любым из способов, описанных выше, по Кабат, Чотиа, IMGT или AbM,

если в описании явным образом не указано иное.

Термин **«антигенсвязывающий фрагмент»** относится к части молекулы иммуноглобулина, которая сохраняет антигенсвязывающие свойства родительского полноразмерного антитела. Примерами антигенсвязывающих фрагментов являются определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) 1, 2 и/или 3, определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) 1, 2 и/или 3, VH, VL, VH и VL, фрагменты Fab, F(ab')₂, Fd и Fv, а также доменные антитела (dAb), состоящие либо из одного домена VH, либо из одного домена VL. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены VH/VL соединяются в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены VH и VL экспрессируются в виде отдельных цепей с образованием одновалентного антигенсвязывающего сайта, например одноцепочечного Fv (scFv) или диатела; они описаны, например, в международной патентной публикации № WO1998/44001, международной патентной публикации № WO1988/01649; международной патентной публикации № WO1994/13804; международной патентной публикации № WO1992/01047.

Термин **«гуманизированное антитело»** относится к антителу, в котором последовательности CDR получены от видов, отличных от человека, а каркасы получены из последовательностей иммуноглобулинов человека. Гуманизированное антитело может содержать замены в каркасных областях, в результате чего каркасная область может не являться точной копией экспрессируемого человеческого иммуноглобулина или генных последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Антитела, в которых по меньшей мере один CDR получен от биологического вида, отличного от человека, а по меньшей мере один каркас получен из последовательностей человеческого иммуноглобулина, представляют собой гуманизированные антитела. Гуманизированное антитело может включать в себя замены в каркасных областях, в результате чего каркасы могут не являться точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или человеческих генных последовательностей зародышевой линии.

Термин **«человеческое антитело»** относится к антителу, которое оптимизировано для обеспечения минимального иммунного ответа при введении человеческому индивиду. Варибельные области человеческого антитела получены из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Если антитело содержит константную область или часть константной области, то константная область также получена из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека.

Человеческое антитело содержит варибельные области тяжелой или легкой цепи, которые «получены из» последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека, если варибельные области антитела получены из системы, в которой используются гены иммуноглобулина зародышевой линии человека. К примерам таких систем относятся библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фагах или клетках млекопитающих, и трансгенных животных, не относящихся к человеку,

таких как мыши, крысы или цыплята, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов. «Человеческое антитело», как правило, содержит аминокислотные отличия по сравнению с иммуноглобулинами, экспрессируемыми у людей, из-за различий между системами, используемыми для получения антител, и локусов человеческих иммуноглобулинов, внедрения соматических мутаций природного происхождения, намеренного введения замен в каркасные участки или CDR. Как правило, человеческое антитело на по меньшей мере около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентично аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностями человеческого иммуноглобулина зародышевой линии. В некоторых случаях «человеческое антитело» может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные из анализов человеческой каркасной последовательности, например, как описано в публикации Knappik et al. (2000) *J Mol Biol* 296: 57-86), или синтетический HCDR3, включенный в библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, например, как описано в (Shi et al. (2010) *J Mol Biol* 397: 385-96) и в международной патентной публикации № WO2009/085462. Антитела, в которых CDR получены от видов, отличных от человека, не подходят под определение человеческого антитела.

Термин **«моноклональное антитело»** относится к популяции антител с одним аминокислотным составом в каждой цепи антитела, за исключением возможных известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или изменения в результате посттрансляционной (-ых) модификации (-ий) аминокислот, например окисления метионина или аспарагина или деамидирования глутамин. Моноклональные антитела, как правило, специфически связываются с одним антигенным эпитопом, за исключением биспецифических или мультиспецифических моноклональных антител, которые специфически связываются с двумя или более отличными антигенными эпитопами. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим, или моновалентным, бивалентным или мультивалентным. Биспецифическое антитело включено в термин «моноклональное антитело».

Термин **«выделенный»** относится к однородной популяции молекул (таких как синтетические полинуклеотиды или белок, такой как антитело), которые были по существу отделены и/или очищены от других компонентов той системы, в которой данные молекулы формировались, такой как рекомбинантная клетка, а также к белку, который был подвергнут по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Термин «выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит иных клеточных материалов и/или химических веществ, и охватывает антитела, которые выделены с более высокой чистотой, такой как 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% чистотой.

Термин **«раковая клетка»** или **«опухолевая клетка»** относится к раковой,

предраковой или трансформированной клетке, либо *in vivo*, *ex vivo*, либо в культуре тканей, которая имеет спонтанные или индуцированные фенотипические изменения. Эти изменения не обязательно затрагивают поступление нового генетического материала. Хотя трансформация может быть вызвана инфекцией трансформирующим вирусом и встраиванием новой геномной нуклеиновой кислоты, поглощением экзогенной нуклеиновой кислоты или она также может возникать спонтанно или после воздействия канцерогена, в результате чего происходит мутация эндогенного гена. Трансформация/рак проявляются в морфологических изменениях, иммортализации клеток, нарушении контроля роста, образовании очагов, пролиферации, злокачественности, модулировании уровней маркера, специфичных для опухоли, инвазивности, росте опухоли у приемлемых животных-хозяев, таких как бестимусные мыши и т. п., *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* (Freshney, *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique* (3rd ed. 1994)).

Термин **«рак»** обозначает широкую группу различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом ненормальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводят к образованию злокачественных опухолей, которые прорастают в соседние ткани и также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток. «Рак» или «раковая ткань» может включать в себя опухоль.

Термин **«около»** означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для конкретного значения, определенного обычным специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте конкретного анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин «около» означает «в пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

Термин **«пациент»** включает в себя любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает в себя всех позвоночных, например млекопитающих и немлекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, амфибии, рептилии и т. д. Термины «индивид» и «пациент» в настоящем документе могут применяться взаимозаменяемо.

Термины **«лечить»** или **«лечение»** относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, причем целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как рост и/или распространение опухолевых клеток. Преимущественные или желательные клинические результаты включают в себя ослабление симптомов, сокращение размера опухоли, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) течения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное улучшение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и

не обнаруживаемые. Термин «лечение» может также означать продление времени жизни по сравнению с ожидаемым в отсутствие лечения пациента. Требуемые лечения пациенты включают тех, которые уже имеют состояние или расстройство, а также тех, которые имеют предрасположенность к развитию состояния или расстройства, или тех, у которых такое состояние или расстройство необходимо предотвратить.

Термин **«терапевтически эффективное количество»** относится к некоторому количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела субъекта, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у субъекта желаемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, которые включают в себя, например, улучшенное самочувствие пациента.

Термин **«антитело к PD-1»** относится к антителу, которое специфически связывается с PD-1.

Термины **«специфически связывается с»**, или **«специфическое связывание»**, или **«связывается с»** относятся к связыванию антитела с антигеном (например, PD-1) или эпитопом в пределах антигена с большей аффинностью, чем с другими антигенами. Как правило, антитело связывается с антигеном или эпитопом в пределах антигена с равновесной константой диссоциации (K_D) около 1×10^{-8} М или менее, например, около 1×10^{-9} М или менее, около 1×10^{-10} М или менее, около 1×10^{-11} М или менее или около 1×10^{-12} М или менее, как правило, с K_D , которая по меньшей мере в сто раз ниже его K_D связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином). K_D можно измерять с помощью стандартных процедур. Однако антитела, которые специфически связываются с антигеном или эпитопом в пределах антигена, могут иметь перекрестную реактивность в отношении других родственных антигенов, например в отношении такого же антигена других биологических видов (гомологов), таких как человек или обезьяна, например *Macaca fascicularis* (яванский макак), *Pan troglodytes* (шимпанзе) или *Callithrix jacchus* (обыкновенная игрунка, игрунка).

Термин **«доза»** относится к информации о количестве терапевтического средства, которое должно быть принято пациентом, и частоте приема терапевтического средства пациентом.

Термин **«разовая доза»** относится к объему или количеству терапевтического средства, которое необходимо принимать каждый раз.

Термин **«рецидивирующий»** относится к повторному возникновению заболевания или признаков и симптомов заболевания после периода улучшения после предшествующего лечения терапевтическим средством.

Термин **«рефрактерный»** относится к заболеванию, которое не реагирует на лечение. Рефрактерное заболевание может быть устойчивым к лечению до или в начале лечения или рефрактерное заболевание может стать устойчивым во время лечения.

Термин «**лекарственное вещество**», или «**DS**», относится к любому веществу или смеси веществ, которые предназначены для применения при производстве лекарственного (медицинского) препарата и которые становятся активным ингредиентом в лекарственном средстве при применении в производстве лекарственного препарата. Такие вещества предназначены для обеспечения фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, излечении, облегчении, лечении или профилактике заболевания или для воздействия на структуру или функцию организма.

Термин «**лекарственный препарат**», или «**DP**», относится к готовой дозированной форме, например таблетке, капсуле или раствору, которая содержит активный фармацевтический ингредиент (например, лекарственное вещество) по существу, но необязательно, в сочетании с неактивными ингредиентами.

Термин «**BRAF дикого типа**» относится к сериновой/треониновой протеинкиназе B-raf, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в UniProt под учетным номером P15056.

Термин «**мутант**» относится к полипептиду или полинуклеотиду, который отличается от эталонного полипептида или эталонного полинуклеотида одной или более модификациями, например одной или более заменами, вставками или делециями. Например, эталонный полипептид BRAF представляет собой BRAF дикого типа. Мутации указаны с использованием хорошо известной системы нумерации, например V600E обозначает замену глутаминовой кислоты валином в положении 600.

Термин «**иммунное состояние**» или «**иммунное расстройство**» включает, например, патологическое воспаление, воспалительное расстройство и аутоиммунное расстройство или заболевание. «Иммунное состояние» также относится к инфекциям, хроническим инфекциям и пролиферативным состояниям, таким как рак, опухоли и ангиогенез, включая инфекции, опухоли и раковые заболевания, устойчивые к уничтожению иммунной системой.

В изобретении предложен способ лечения рака, включающий получение антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, для введения в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель пациенту, у которого диагностирован рак, и введение антитела-антагониста к PD-1 пациенту, у которого диагностирован рак.

В изобретении также предложен способ лечения иммунного состояния, включающий получение антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4,

LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, для введения в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель пациенту, у которого диагностировано иммунное состояние, и введение антитела-антагониста к PD-1 пациенту, у которого диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления иммунное состояние представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления иммунное состояние представляет собой вирусную инфекцию, хроническую вирусную инфекцию, воспаление, воспалительное расстройство или аутоиммунное расстройство или заболевание.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 80 мг, около 160 мг, около 240 мг, около 320 мг, около 400 мг, около 480 мг, около 560 мг, около 720 мг, около 800 мг, около 880 мг или около 960 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 240 мг до около 480 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В изобретении также предложен способ лечения иммунного состояния, включающий введение пациенту, у которого диагностировано иммунное состояние, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 240 мг до около 480 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 240 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его

антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 240 мг один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 240 мг один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 240 мг один раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 240 мг один раз в пять недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 240 мг один раз в шесть недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 480 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 480 мг один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 480 мг один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 480 мг один раз в четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 480 мг один раз в пять недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 480 мг один раз в шесть недель.

Диагностику и определение стадии рака осуществляет онколог с применением установленных диагностических критериев.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль на поздней стадии. Термин **«солидная опухоль на поздней стадии»** относится к метастатической неоперабельной солидной опухоли стадии III или стадии IV.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), меланомы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака гастроэзофагеального соединения, рака пищевода, рака печени, колоректального рака (КРР), рака ободочной кишки, рака желчного пузыря, рака желчевыводящих путей, рака мочевого пузыря, рака яичника, рака фаллопиевой трубы, рака шейки матки, перитонеального рака, рака эндометрия, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака печени, карциномы из клеток Меркеля, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы (PMBCL), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), множественной миеломы, глиобластомы,

уротелиального рака, рака слюнных желез, мезотелиомы, рака анального канала, рака предстательной железы, базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи (CSCC) на поздней стадии или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака тимуса, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), меланомы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака пищевода или колоректального рака (КРР).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой НМРЛ.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак гастроэзофагеального соединения.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой КРР.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчного пузыря.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчевыводящих путей.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак фаллопиевой трубы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак шейки матки.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой перитонеальный рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой SCLC.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак груди

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой почечноклеточную карциному.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой карциному из

клеток Меркеля.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой PMBCL.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Ходжкина.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой DLBCL.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой уротелиальный рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак слюнных желез.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мезотелиому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак анального канала

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой аденокарциному.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы метастазировал в прямую кишку, лимфатический узел или кость, либо их любую комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы чувствителен к андроген-депривационной терапии.

В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы не чувствителен к андроген-депривационной терапии.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой CSCC.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой базальноклеточную карциному.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак тимуса.

В изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID

NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель, причем пациент ранее не получал лечение, воздействующее на ось PD-1.

В изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 240 мг до около 480 мг, причем пациент ранее не получал лечение, воздействующее на ось PD-1.

В изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель, причем пациент ранее не получал лечение, воздействующее на ось PD-1, и ранее принимал по меньшей мере одно терапевтическое средство для лечения рака.

В изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 240 мг до около 480 мг, причем пациент ранее принимал одно, два, три или более терапевтических средств для лечения рака.

В изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 240 мг до около 480 мг, причем пациент ранее не получал лечения, воздействующего на ось PD-1, и ранее принимал одно, два, три или более терапевтических средств для лечения рака.

Термин «не получал лечения, воздействующего на ось PD-1» относится к пациенту, который не получал лечение антагонистами PD-1, PD-L1 или PD-L2. Примерами антагонистов PD-1, PD-L1 или PD-L2 являются ниволумаб (OPDIVO®),

пембролизумаб (KEYTRUDA®), цемиплимаб (Libtayo®), синтилимаб, тислелизумаб, триполибамаб дурвалумаб (IMFINZI®), атезолизумаб (TECENTRIQ®), авелумаб (BAVENCIO®), или энвафолимаб, или любой другой антагонист PD-1, PD-L1 или PD-L2. Такие дополнительные антагонисты известны и включают в себя антагонисты, которые перечислены, например, на веб-сайте Citeline PharmaIntelligence.

В некоторых вариантах осуществления рак является PD-L1-положительным.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с высокой экспрессией PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления экспрессия PD-L1 в раке не определена.

Термин **«PD-L1-положительный»** относится к опухоли, в которой по меньшей мере около 1% клеток в пробе, полученной из опухоли (например, пробе ткани опухоли, залитой в парафин и фиксированной формалином), содержащей опухолевые клетки и инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки, окрашиваются положительно в отношении экспрессии на поверхности PD-L1.

Термин **«с высокой экспрессией PD-L1»** относится к опухоли, в которой по меньшей мере 50% опухолевых клеток или инфильтрирующих опухоль воспалительных клеток в пробе, полученной из опухоли (например, пробе ткани опухоли, залитой в парафин и фиксированной формалином), окрашиваются положительно в отношении экспрессии на поверхности PD-L1. Коммерческие наборы, например от компании Ventana, DAKO или PharmDx, можно использовать для оценки PD-L1-положительного статуса или высокой экспрессии PD-L1. В этих анализах экспрессию PD-L1 на мембране опухолевых клеток оценивают с использованием антител к PD-L1, таких как 28-8, 22C3, SP142, SP263 и 73-10, и рассчитывают балл пропорции опухоли (TPS), указывающий на процентное содержание PD-L1-положительных опухолевых клеток.

Выражение **«экспрессия PD-L1 в раковой опухоли не определена»** относится к опухоли, в которой не была оценена поверхностная экспрессия PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления рак экспрессирует мутантный BRAF.

В некоторых вариантах осуществления мутантный BRAF содержит мутацию V600E.

В некоторых вариантах осуществления рак экспрессирует BRAF дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления мутантный BRAF содержит одну или более мутаций, выбранных из группы, состоящей из: V600E, V600L, R462I, 1463 S, G464E, G464R, G464V, G466A, G469A, N581 S, E586K, F595L, L597Q, L597R, L597S, L597V, A598V, T599E, V600R, K601E, S602D и A728V и любой их комбинации (см., например, публикацию международной патентной заявки № WO2018/213302).

Митоген-активированная протеинкиназа (MAPK) или сигнализация RAS/RAF/MEK/ERK отвечает за несколько клеточных сигнальных путей, участвующих в управлении пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом. Активирующие мутации гена BRAF серин-треониновой киназы являются самым частым генетическим изменением в меланомах; мутация BRAF наблюдается в около 50% случаев меланом кожи и около 10-

20% случаев меланомы слизистой оболочки (MacKiewicz and Mackiewicz, Contem Oncol 22:68-72, 2018). Лечение пациентов, несущих мутации BRAF, ингибиторами BRAF (такими как вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб) связано с приобретенной резистентностью к лечению, и, следовательно, в схему лечения можно добавлять ингибитор MEK, такой как кобиметиниб, траметиниб или биниметиниб. Ингибиторы MEK также испытывали в виде монотерапии у пациентов с мутантным BRAF.

Состояние BRAF можно оценить, например, в пробах биопсии опухоли с применением известных способов, таких как секвенирование.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал или имеет противопоказания к получению по меньшей мере одного терапевтического средства для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал один, два, три или более терапевтических средства для лечения рака.

Известны терапевтические средства для лечения различных видов рака, которые включают в себя хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию, гормональную терапию, иммунотерапию, таргетную терапию или их любую комбинацию.

Терапевтические средства для лечения рака легкого, например немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) или мелкоклеточного рака легкого (SCLC), включают в себя метотрексат, паклитаксел (ABRAXANE®), афатиниб (GILOTRIF®), эверолимус (AFINITOR®), алектиниб (ALECENSA®), динатрия пеметрексед (ALIMTA®), бевацизумаб (AVASTIN®), карбоплатин, церитиниб (ZYKADIA®), кризотиниб (XALKORI®), рамуцирумаб (CYRAMZA®), доцетаксел, эверолимус (AFINITOR®), гефитиниб (IRESSA®), гемцитабина гидрохлорид (GMEZAR®), пембролизумаб (KEYTRUDA®), мехлорэтамидин гидрохлорид (MUSTARGEN®), винорелбина тартрат (NAVELBINE®), нецитумумаб (PORTRAZZA®), ниволумаб (OPDIVO®), карбоплатин, динатрия пеметрексед, рамуцирумаб (CYRAMZA®), осимертиниб (TAGRISSO®), антитело к CTLA4, ингибитор BRAF/MEK или интерферон-альфа. Примером антитела к CTLA4 является ипилимумаб (YERVOY®). Примерами ингибиторов BRAF/MEK являются вемурафениб (ZELBORAF®), дабрафениб, энкорафениб, кобиметиниб (COTELLIC®), ТРАМЕНИНИБ (MEKINIST®) и биниметиниб.

Терапевтические средства для лечения меланомы включают в себя альдеслейкин, кобиметиниб (COTELLIC®), дабрафениб (TAFINLAR®), дакарбазин (DTIC-Dome®), талимоген лагерпарепвек (IMLYGIC®), ипилимумаб (YERVOY®), пембролизумаб (KEYTRUDA®), траметиниб (MEKINIST®), ниволумаб (OPDIVO®), пегинтерферон-альфа-2b (PEG-INTRON®, SYLATRON®), рекомбинантный интерферон-альфа-2b и вемурафениб (ZELBORAF®).

Терапевтические средства для лечения рака мочевого пузыря включают в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию (например, цисплатин, гемцитабин, карбоплатин, метотрексат, винбластин, доксорубин или любая их комбинация), иммунотерапию (например, ослабленная бацилла Кальмета-Герена (БЦЖ), интерферон,

атезолизумаб (TECENTRIQ®), ниволумаб (OPDIVO®), дурвалумаб (IMFINZI®), авелумаб (BAVENCIO®) или пембролизумаб (KEYTRUDA®) или радиационную терапию. Терапевтические средства для лечения рака почки включают в себя эверолимус (AFINITOR®), альдеслейкин, бевацизумаб (AVASTIN®), акситиниб (INLYTA®), кабозантиниб-S-малат (CAVOMETYX®), альдеслейкин (PROLEUKIN®), лENVАТИНИБА мезилат (LENVIMA®), сорафениба тозилат (NEXAVAR®), ниволумаб (OPDIVO®), пазопаниба гидрохлорид, сорафениба тозилат, сунитиниб (SUTENT®), темсиролимус (TORISEL®) и пазопаниба гидрохлорид (VOTRIENT®).

Терапевтические средства для лечения рака желудка включают в себя хирургическое вмешательство или химиотерапию (например, 5-фторурацил или капецитабин, иринотекан, доцетаксел или паклитаксел, либо их любую комбинацию). Терапевтические средства для лечения рака пищевода включают в себя хирургическое вмешательство, эндоскопическую терапию, радиационную терапию, химиотерапию или таргетную иммунотерапию.

Терапевтические средства для лечения колоректального рака (КРР) включают в себя 5-фторурацил и лейковорин, капецитабин (XELODA®), иринотекан (CAMPTOSAR®), цетуксимаб (ERBITUX®), панитумумаб (VECTIBIX®), пегорафениб (STIVARGA®), схема химиотерапии с трифлуридином и типтацилом (LONSURF®), FOLFOX: схема химиотерапии с лейковорином, 5-фторурацилом и оксалиплатином (ELOXATIN®), FOLFIRI: схема химиотерапии с лейковорином, 5-фторурацилом и иринотеканом (CAMPTOSAR®), CapeOX: схема химиотерапии с капецитабином (XELODA®) и оксалиплатином (ELOXATIN®), FOLFOXIRI: схема химиотерапии с лейковорином, 5-фторурацилом, оксалиплатином (ELOXATIN®) и иринотеканом (CAMPTOSAR®), или любой из описанных выше отдельных агентов или схем химиотерапии в комбинации друг с другом или в комбинации с лекарственным средством, которое направленно воздействует на VEGF, например бевацизумаб (AVASTIN®), зив-афлиберцепт (ZALTRAP®) или рамуцирумаб (CYRAMZA®).

Терапевтические средства для лечения рака тимуса включают в себя хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию (например, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин, этопозид, ифосфамид, октреотид, паклитаксел или пеметрексед или любая их комбинация) или гормональную терапию (например, кортикостероиды).

Радиационная терапия включает в себя внешнее направленное излучение, радиационную терапию с модуляцией интенсивности (IMRT), сфокусированное излучение и любой тип радиохирургии, включая гамма-нож, кибер-нож, Linac и внутритканевое облучение (например, имплантированные радиоактивные зерна, баллон GliSite) и/или с хирургическим вмешательством.

Способы сфокусированного излучения, которые можно применять, включают в себя стереотаксическую радиационную хирургию, фракционированную стереотаксическую радиационную хирургию и радиационную терапию с модуляцией

интенсивности (IMRT). Очевидно, что в стереотаксической радиационной хирургии задействована точная доставка излучения в опухолевую ткань, одновременно исключая попадание в окружающую неопухолевую нормальную ткань. Дозу излучения, применяемую в ходе стереотаксической радиационной хирургии, можно изменять, как правило, от 1 Гр до около 30 Гр, и она может охватывать промежуточные диапазоны, включающие, например, дозы от 1 до 5, 10, 15, 20, 25 и до 30 Гр. Поскольку при этом используют неинвазивные фиксирующие устройства, стереотаксическое излучение необязательно доставляют при однократной процедуре. План лечения можно надежным образом повторять ежедневно, что позволяет доставлять множественные фракционированные дозы излучения. При применении для лечения опухоли в течение некоторого времени радиационную хирургию называют «фракционированной стереотаксической радиохирургией», или FSR. Напротив, стереотаксическая радиохирургия относится к одному сеансу лечения. Фракционированная стереотаксическая радиационная хирургия может обеспечивать высокий терапевтический индекс, т. е. высокую долю уничтожения опухолевых клеток и низкий уровень воздействия на нормальную ткань. Опухоль и нормальная ткань по-разному отвечают на высокие однократные дозы излучения по сравнению с многократными меньшими дозами излучения. Однократные высокие дозы излучения могут уничтожить больше нормальной ткани, чем несколько меньших доз излучения. Соответственно, многократные меньшие дозы излучения могут уничтожить больше опухолевых клеток, не затрагивая нормальную ткань. Дозу излучения, применяемую в ходе фракционированной стереотаксической радиохирургии, можно изменять, как правило, от 1 Гр до около 50 Гр, и она может включать промежуточные диапазоны, например, дозы от 1 до 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 и до 50 Гр в гипофракционированных дозах. Можно также применять радиационную терапию с модуляцией интенсивности (IMRT). IMRT представляет собой усовершенствованный режим высокоточной трехмерной конформной радиационной терапии (3DCRT), в котором применяются управляемые компьютером линейные ускорители для доставки точных доз излучения к злокачественной опухоли или конкретным областям внутри опухоли, причем профиль каждого луча излучения сформирован в соответствии с профилем мишени, если смотреть со стороны пучка (BEV), с помощью многолепесткового коллиматора (MLC), формирующего таким образом несколько лучей. IMRT позволяет более точно настраивать дозу излучения в соответствии с трехмерной (3D) формой опухоли за счет модуляции интенсивности луча излучения во множестве малых объемов. Соответственно, IMRT позволяет концентрировать более высокие дозы излучения на областях внутри опухоли, сводя к минимуму дозу излучения для окружающих нормальных критических структур. IMRT улучшает возможность приведения в соответствие объема обработки с вогнутыми формами опухоли, например, если опухоль образуется вокруг уязвимой структуры, например спинного мозга, или важного органа, или кровеносного сосуда. Приемлемые источники излучения для применения при кондиционировании клеток включают в себя как твердые вещества, так и жидкости.

В некоторых вариантах осуществления одно, два, три или более предшествующих терапевтических средств для лечения рака представляют собой антитело к CTLA4, ипилимумаб (YERVOY®), ингибитор BRAF/MEK, химиотерапию или интерферон-альфа либо их любую комбинацию.

Термин **«ингибитор BRAF/MEK»** относится к молекуле, такой как малая молекула, которая ингибирует по меньшей мере одну биологическую активность, опосредованную BRAF и/или MEK. Ингибирование может быть по меньшей мере приблизительно на 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% больше, чем в отсутствие ингибитора (например, отрицательный контроль), или если ингибирование является статистически значимым по сравнению с контролем. Типичными биологическими действиями, опосредованными BRAF и/или MEK, являются фосфорилирование белка, пролиферация клеток, выживание и апоптоз клеток, которые можно измерить с применением стандартных способов.

Примерами ингибиторов BRAF являются вемурафениб (ZELBORAF®), пазопаниб, дабрафениб и энкорафениб.

Примерами ингибиторов MEK являются кобиметиниб (COTELLIC®), ТРАМЕТИНИБ (Mekinist®) и биниметиниб.

В некоторых вариантах осуществления пациент является резистентным, рефрактерным или резистентным и рефрактерным по отношению к одному, двум, трем или более предшествующим терапевтическим средствам для лечения рака или их любой комбинации.

В некоторых вариантах осуществления пациент является резистентным, рефрактерным или резистентным и рефрактерным к антителу к CTLA4, ипилимумабу, ингибитору BRAF/MEK, химиотерапии или интерферону-альфа либо их любой комбинации.

Различные качественные и/или количественные способы могут применяться для определения рецидивирующих или рефрактерных форм заболевания. Симптомами, которые могут быть связаны с рецидивом или устойчивостью заболевания, являются, например, ухудшение или отсутствие улучшения состояния пациента или возврат или ухудшение различных симптомов, связанных с солидными опухолями, и/или распространение раковых клеток в организме из одного места в другие органы, ткани или клетки.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Термин **«фармацевтически приемлемые эксципиенты»** обозначает растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и т. п., которые обладают

физиологической совместимостью, такие как соли, буферы, антиоксиданты, сахараиды, водные или неводные носители, консерванты, смачивающие агенты, поверхностно-активные вещества или эмульгирующие агенты, или их комбинации.

Примерами буферов, которые можно применять, являются уксусная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, янтарная кислота, фосфорная кислота, угольная кислота, яблочная кислота, аспарагиновая кислота, гистидин, борная кислота, трис-буферы, NEPPSO и NEPEP.

Примерами антиоксидантов, которые можно применять, являются аскорбиновая кислота, метионин, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, лецитин, лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит и винная кислота.

Примерами аминокислот, которые можно применять, являются гистидин, изолейцин, метионин, глицин, аргинин, лизин, L-лейцин, три-лейцин, аланин, глутаминовая кислота, L-треонин и 2-фениламин.

Примерами поверхностно-активных веществ, которые можно применять, являются полисорбаты (например, полисорбат-20 или полисорбат-80); полиоксамеры (например, полоксамер 188); Triton; октилгликозид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетаин; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсаркозин; линолеил-, миристил- или цетилбетаин; лаурамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилбетаин (например, лаурамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилдиметиламин; натрия метилкокоил- или динатрия метилолеилтаурат; и поверхностно-активные вещества серии MONAQUA™ (Mona Industries, Inc., г. Патерсон, штат Нью-Джерси), полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль и сополимеры этилен- и пропиленгликоля (например, PLURONICS™ PF68 и т. д.).

Примерами консервантов, которые можно применять, являются фенол, м-крезол, п-крезол, о-крезол, хлорокрезол, бензиловый спирт, фенилмеркурнитрит, феноксиэтанол, формальдегид, хлорбутанол, хлорид магния, алкилпарабен (метил, этил, пропил, бутил и т. п.), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, дегидроацетат натрия и тиомерсал или их смеси.

Примерами сахараидов, которые можно применять, являются моносахариды, дисахариды, трисахариды, полисахариды, сахарные спирты, восстанавливающие сахара, невосстанавливающие сахара, такие как глюкоза, сахароза, трегалоза, лактоза, фруктоза, мальтоза, декстран, глицерин, декстран, эритрит, глицерин, арабит, силит, сорбит, маннит, мелибиоза, мелезитоза, рафиноза, маннотриоза, стахиоза, мальтоза, лактулоза, мальтулоза, глюцит, мальтит, лактит или изомальтулоза.

Примеры солей, которые можно применять, представляют собой аддитивные соли и основные аддитивные соли. Кислые аддитивные соли включают в себя соли, полученные из нетоксичных неорганических кислот, такие как соляная, азотная,

фосфорная, серная, бромоводородная, йодистоводородная, фосфористая и т. п., а также из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксильные алкановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п. Основные аддитивные соли включают в себя соли, полученные из щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций и т. п., а также из нетоксичных органических аминов, таких как N, N'-дибензилэтилендиамин, N-метилглюкамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, прокаин и т. п. Примером соли является хлорид натрия.

Количества фармацевтически приемлемого (-ых) носителя (-ей) в фармацевтических композициях могут быть определены экспериментально на основании активностей носителя (-ей) и желаемых характеристик состава, таких как стабильность и/или минимальное окисление.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации от около 1 мМ до около 50 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации от около 5 мМ до около 50 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации от около 5 мМ до около 30 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации от около 5 мМ до около 20 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации от около 5 мМ до около 15 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации от около 5 мМ до около 10 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации около 1 мМ, около 2 мМ, около 3 мМ, около 4 мМ, около 5 мМ, около 6 мМ, около 7 мМ, около 8 мМ, около 9 мМ, около 10 мМ, около 11 мМ, около 12 мМ, около 13 мМ, около 14 мМ, около 15 мМ, около 16 мМ, около 17 мМ, около 18 мМ, около 19 мМ, около 20 мМ, около 21 мМ, около 22 мМ, около 23 мМ, около 24 мМ, около 25 мМ, около 26 мМ, около 27 мМ, около 28 мМ, около 29 мМ, около 30 мМ, около 31 мМ, около 32 мМ, около 33 мМ, около 34 мМ, около 35 мМ, около 36 мМ, около 37 мМ, около 38 мМ, около 39 мМ, около 40 мМ, около 41 мМ, около 42 мМ, около 43 мМ, около 44 мМ, около 45 мМ, около 46 мМ, около 47 мМ, около 48 мМ, около 49 мМ или около 50 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации около 10 мМ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации от около 1 мкг/мл до около 50 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации от около 5 мкг/мл до около 50 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации от около 5 мкг/мл до около 30 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации от около 5 мкг/мл до около 20 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации от около 5 мкг/мл до около 15 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации от около 5 мкг/мл до около 10 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации около 1 мкг/мл, около 2 мкг/мл, около 3 мкг/мл, около 4 мкг/мл, около 5 мкг/мл, около 6 мкг/мл, около 7 мкг/мл, около 8 мкг/мл, около 9 мкг/мл, около 10 мкг/мл, около 11 мкг/мл, около 12 мкг/мл, около 13 мкг/мл, около 14 мкг/мл, около 15 мкг/мл, около 16 мкг/мл, около 17 мкг/мл, около 18 мкг/мл, около 19 мкг/мл, около 20 мкг/мл, около 21 мкг/мл, около 22 мкг/мл, около 23 мкг/мл, около 24 мкг/мл, около 25 мкг/мл, около 26 мкг/мл, около 27 мкг/мл, около 28 мкг/мл, около 29 мкг/мл, около 30 мкг/мл, около 31 мкг/мл, около 32 мкг/мл, около 33 мкг/мл, около 34 мкг/мл, около 35 мкг/мл, около 36 мкг/мл, около 37 мкг/мл, около 38 мкг/мл, около 39 мкг/мл, около 40 мкг/мл, около 41 мкг/мл, около 42 мкг/мл, около 43 мкг/мл, около 44 мкг/мл, около 45 мкг/мл, около 46 мкг/мл, около 47 мкг/мл, около 48 мкг/мл, около 49 мкг/мл или около 50 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ЭДТА в концентрации около 20 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, гистидин, сахарозу, полисорбат-20 и ЭДТА.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.)

сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент предложен для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего от около 90 мг до около 240 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент предложен для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 90 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент предложен для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 240 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после разведения содержит около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкость.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой замороженную жидкость.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой лиофилизированный порошок.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предложена в объеме от около 1 мл до около 20 мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предложена в объеме около 1 мл, около 2 мл, около 3 мл, около 4 мл, около 5 мл, около 6 мл, около 7 мл, около 8 мл, около 9 мл, около 10 мл, около 11 мл, около 12 мл, около 13 мл, около 14 мл, около 15 мл, около 16 мл, около 17 мл, около 18 мл, около 19 мл или около 20 мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию предлагают или разводят в объеме около 3 мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию

предлагают или разводят в объеме около 3,3 мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию предлагают или разводят в объеме около 8 мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию предлагают или разводят в объеме около 8,6 мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию предлагают или разводят в объеме около 8,8 мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5 в объеме около 3,3 мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 представляет собой цетрелимаб. Цетрелимаб представляет собой антитело к IgG4/κ, характеризующееся следующими аминокислотными последовательностями: HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5, LCDR6 с SEQ ID NO: 6, VH с SEQ ID NO: 7, VH с SEQ ID NO: 8, VH с SEQ ID NO: 9 и LC с SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 90 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые после разведения до около 3,3 мл содержат около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 представляет собой цетрелимаб.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят или предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 240 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые после разведения до около 8,6 мл содержат около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 представляет собой цетрелимаб.

Термины «лиофилизация», «лиофилизированный» и «сублимированный»

относятся к способу, посредством которого подлежащий сушке материал сначала замораживают, а впоследствии лед или замороженный растворитель удаляют путем сублимации в вакуумной среде. В предварительно лиофилизированные составы может быть включен эксципиент для повышения стабильности лиофилизированного продукта при хранении.

Термины **«развести»**, **«разведенный»** или **«разведение»** относятся к растворению лиофилизированного состава в разбавителе таким образом, чтобы белок в лиофилизированном составе диспергировался в разведенном составе. Разведенный состав является приемлемым для введения, например парентерального введения, и необязательно может быть приемлемым для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой стерильную воду для инъекций (sWFI).

Термины **«фармацевтическая композиция»**, **«фармацевтический состав»** или **«состав»** относятся к комбинации активного ингредиента (например, антитело к PD-1) и одного или более эксципиентов в жидкой или твердой (например, лиофилизированной) форме.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент перед введением разводят до объема от около 100 мл до 1000 мл.

В некоторых вариантах осуществления продолжительность внутривенной инфузии составляет от около 20 минут до около 80 минут.

В некоторых вариантах осуществления продолжительность внутривенной инфузии составляет около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70 или около 80 минут.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством одной или более подкожных инъекций.

В изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель, причем пациент ранее не получал лечение, воздействующее на ось PD-1, и ранее получал и/или имеет противопоказания к получению по меньшей мере одного терапевтического средства для лечения рака или их любую комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает общую частоту ответа (ORR) по меньшей мере 15% в группе пациентов, у которых диагностирован рак. ORR

определяется как процентная доля пациентов, демонстрирующих частичный ответ (PR) или полный ответ (CR). ORR можно оценить в соответствии с критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1 или согласно irRC у пациентов с выбранными солидными опухолями на поздней стадии (irRC = - IRRC=иммуноопосредованные критерии ответа из публикации Wolchok et al. (2009) Clin Cancer Res 15: 7412-20).

В некоторых вариантах осуществления ORR по меньшей мере около 15% достигается после медианной продолжительности лечения около 1 ½ месяца или более.

В некоторых вариантах осуществления ORR по меньшей мере около 15% достигается после медианной продолжительности лечения около 1 месяца или более, около 2 месяцев или более, около 3 месяцев или более, около 4 месяцев или более, около 5 месяцев или более, около 6 месяцев или более, около 7 месяцев или более, около 8 месяцев или более, около 9 месяцев или более, около 10 месяцев или более, около 11 месяцев или более или около 12 месяцев или более.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 19% в группе пациентов, у которых диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой НМРЛ.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 30% в группе пациентов, у которых диагностирован НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1, или ORR по меньшей мере около 25% в группе пациентов, экспрессия PD-L1 в раковой опухоли которых не определена.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 35% в группе пациентов, у которых диагностирован НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 25% в группе пациентов, у которых диагностирована меланома.

В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой неувеальную меланому.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 30% в группе пациентов, у которых диагностирована неувеальная меланома.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 35% в группе пациентов, у которых диагностирован КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H).

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 35% в группе пациентов, у которых диагностирован КРР с дефицитом системы репарации ошибок репликации (dMMR).

В изобретении также предложен способ лечения колоректального рака (КРР), включающий введение пациенту, у которого диагностирован КРР, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCDR1 с SEQ ID NO: 1,

HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в течение времени, достаточного для лечения КРР.

В изобретении также предложен способ лечения колоректального рака (КРР) с дефицитом системы репарации ошибок спаривания (dMMR) или КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включающий введение пациенту, у которого диагностирован КРР с dMMR или КРР с MSI-H, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в течение времени, достаточного для лечения КРР с dMMR или КРР с MSI-H.

Приблизительно в 15% случаев колоректального рака (КРК) имеется дефицит системы репарации ошибок спаривания нуклеотидных оснований ДНК (dMMR), который характеризуется микросателлитной нестабильностью (MSI) в опухоли. Опухоли с dMMR/MSI, как правило, образуются в результате генеративной мутации в одном из генов MMR или соматической инактивации этого пути. Опухоли с dMMR/MSI включают в себя наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC), также называемый синдромом Линча, и спорадический КРР с MSI-H. Синдром Линча вызван генеративными мутациями в генах MMR MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 или эпигенетической инактивацией MSH2. Спорадический КРР с MSI-H часто вызывается метилированием промотора MLH1. Подгруппа опухолей с MSI-H не имеет изменений в самих генах MMR, а вместо этого сверхэкспрессирует различные мРНК, которые могут инактивировать гены MMR. Например, мРНК-21, сверхэкспрессированные в КРР с MSI-H, воздействуют на мРНК MSH2 и MSH6.

КРР с MSI-H может быть обнаружен с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) проб опухолевой ткани, определяющей стабильность микросателлитных маркеров. КРР классифицируется как имеющий MSI-H, если нестабильность наблюдается у 30% или более микросателлитных маркеров при оценке по меньшей мере 5 маркеров. Национальный онкологический институт рекомендовал для скрининга MSI набор из 5 микросателлитов: BAT25 и BAT26 (моонуклеотидные повторы), D2S123, D5S346 и D17S250 (динуклеотидные повторы). dMMR можно обнаружить с применением иммуногистохимического анализа опухолевых тканей. КРР классифицируется как dMMR, если в опухолевой ткани обнаружена потеря по меньшей мере одного гена MMR MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2.

В некоторых вариантах осуществления КРР представляет собой КРР стадии II или КРР стадии III. Стадии КРР определяют, например, с применением системы TNM Американского объединенного онкологического комитета (AJCC), а постановку диагноза выполняет онколог.

В некоторых вариантах осуществления пациент, у которого диагностирован КРР, является рефрактерным к лечению фторпиридином, оксалиплатином или иринотеканом либо их любой комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления пациент, у которого диагностирован КРР, имеет рецидивирующую опухоль после лечения фторпиридином, оксалиплатином или иринотеканом либо их любой комбинацией.

Различные качественные и/или количественные способы могут применяться для определения рецидивирующих или рефрактерных форм заболевания. Симптомами, которые могут быть связаны с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием, являются, например, ухудшение или отсутствие улучшения состояния пациента либо возврат или ухудшение различных симптомов, связанных с солидными опухолями, и/или распространение раковых клеток в организме из одного места в другие органы, ткани или клетки.

В изобретении также предложен способ лечения рака тимуса, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в течение времени, достаточного для лечения рака тимуса.

В изобретении также предложен способ лечения рака тимуса, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 8, в течение времени, достаточного для лечения рака тимуса.

В изобретении также предложен способ лечения рака тимуса, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1, содержащего тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 10, в течение времени, достаточного для лечения рака тимуса.

В изобретении также предложен способ лечения рака тимуса, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1, содержащего тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 10, в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В изобретении также предложен способ лечения рака тимуса, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1, содержащего тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 10, в дозе около 80 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В изобретении также предложен способ лечения рака тимуса, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1, содержащего тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 10, в дозе около 160 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В изобретении также предложен способ лечения рака тимуса, включающий

введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1, содержащего тяжелую цепь (HC) с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 10, в дозе около 960 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В некоторых вариантах осуществления рак тимуса представляет собой тимому.

В некоторых вариантах осуществления тимомы представляет собой тимому типа А.

В некоторых вариантах осуществления тимомы представляет собой тимому типа АВ.

В некоторых вариантах осуществления тимомы представляет собой тимому типа В1.

В некоторых вариантах осуществления тимомы представляет собой тимому типа В2.

В некоторых вариантах осуществления тимомы представляет собой тимому типа В3.

В некоторых вариантах осуществления рак тимуса представляет собой карциному тимуса.

В некоторых вариантах осуществления карцинома тимуса представляет собой карциному тимуса низкой степени злокачественности.

В некоторых вариантах осуществления карцинома тимуса представляет собой карциному тимуса высокой степени злокачественности.

В некоторых вариантах осуществления рак тимуса представляет собой метастатический рак тимуса.

В некоторых вариантах осуществления рак тимуса метастазировал в легкое, лимфатический узел, сердце или кость.

В некоторых вариантах осуществления пациенту проводили хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию или гормональную терапию.

В некоторых вариантах осуществления пациента лечили карбоплатином, цисплатином, циклофосфамидом, доксорубицином, этопозидом, ифосфамидом, октреотидом, паклитакселом или пеметрекседом либо их любой комбинацией.

Стадию рака тимуса можно определить, например, в соответствии с системой Американского общества клинической онкологии (ASCO).

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2 и IgG3 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG4.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG4 и содержит пролин в

положении 228, нумерация остатков в соответствии с индексом EU.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 относится к аллотипу nG4m(a).

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент имеет по меньшей мере одну замену в области Fc для модуляции эффекторных функций антитела или периода полужизни антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело-антагонист к PD-1 содержит тяжелую цепь с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь с SEQ ID NO: 10.

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая около 10 мг/мл антитело-антагониста к PD-1, содержащего HC с SEQ ID NO: 9 и LC с SEQ ID NO: 10, около 10 mM гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата 20 и около 20 мкг/мл и ЭДТА при pH 6,5.

SEQ ID NO: 1

SYAIS

SEQ ID NO: 2

GIPIFDTANYAQKFQG

SEQ ID NO: 3

PGLAAAYDTGSLDY

SEQ ID NO: 4

RASQSVRSYLA

SEQ ID NO: 5

DASNRAT

SEQ ID NO: 6

QQRNYWPLT

SEQ ID NO: 7

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFDTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO: 8

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 9

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGGIPIFDTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO: 10

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA
TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В изобретении также предложен лекарственный препарат, содержащий от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав разводят в стерильной воде для инъекций (sWFI).

В изобретении также предложен лекарственный препарат, содержащий около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5 в объеме около 3,3 мл.

В изобретении также предложен лекарственный препарат, содержащий лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба, который после разведения в около 3,3 мл содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В изобретении также предложен лекарственный препарат, содержащий лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба, который после разведения в около 8,6 мл содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В изобретении также предложен лекарственный препарат, содержащий от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов,

для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предложен для лечения рака легкого, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), меланомы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака гастроэзофагеального соединения, рака пищевода, рака печени, колоректального рака (КРР), рака ободочной кишки, рака желчного пузыря, рака желчевыводящих путей, рака яичника, рака фаллопиевой трубы, рака шейки матки, перитонеального рака, рака

эндометрия, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака печени, карциномы из клеток Меркеля, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы (PMBCL), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), множественной миеломы, глиобластомы, уротелиального рака, рака слюнных желез, мезотелиомы, рака анального канала, рака предстательной железы, базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи (CSCC) на поздней стадии или их любой комбинации.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предложен для лечения НМРЛ, меланомы, рака мочевого пузыря, почечноклеточной карциномы, SCLC, КРР, рака желудка, рака предстательной железы или рака пищевода.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предложен для лечения НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предложен для лечения КРР с MSI-H или КРР с dMMR.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат предложен для лечения неувеальной меланомы.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат вводят

в дозе около 240 мг один раз в две недели;

в дозе около 480 мг один раз в четыре недели; или

в качестве начальной дозы около 240 мг с последующим введением второй дозы около 480 мг через шесть недель после начальной дозы, а затем около 480 мг один раз в четыре недели; или

в качестве начальной дозы около 240 мг с последующим введением второй дозы около 480 мг через шесть недель после начальной дозы, а затем около 240 мг один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат вводят путем внутривенного введения, или путем подкожного введения, или их комбинации.

Создание антител, применяемых в способах изобретения

Антитела-антагонисты к PD-1 или их антигенсвязывающие фрагменты, применяемые в способах изобретения, могут быть получены с применением различных технологий. Например, для создания моноклональных антител можно применять способ гибридом по Колеру и Мильштейну. В способе гибридом мышь или другое животное-хозяина, например хомяка, крысу или обезьяну, иммунизируют антигенами PD-1 человека и/или яванского макака, такими как внеклеточный домен PD-1, с последующим слиянием спленоцитов от иммунизированных животных с клетками миеломы с применением стандартных способов с образованием клеток гибридомы. Колонии, возникающие из одиночных клеток иммортализованной гибридомы, можно подвергнуть скринингу для продукции антител с желательными свойствами, такими как специфичность связывания, перекрестная реактивность, аффинность к антигену и функциональность, например

антагонистическая активность.

Примеры методик гуманизации, включающих в себя отбор человеческих акцепторных каркасов, включают в себя прививание CDR (патент США № 5,225,539), прививание SDR (патент США № 6,818,749), изменение поверхности (Padlan, (1991) *Mol Immunol* 28:489-499), изменение поверхности определяющих специфичность остатков (патентная публикация США № 2010/0261620), адаптацию человеческого каркаса (патент США № 8,748,356) или супергуманизацию (патент США № 7,709, 226). В этих способах CDR или часть остатков CDR исходных антител переносят на человеческие каркасы, которые можно выбирать на основании их общей гомологии с исходными каркасами, на основании сходства длины CDR или идентичности канонической структуры либо их комбинации.

Гуманизированные антитела могут быть дополнительно оптимизированы для улучшения их селективности или аффинности к требуемому антигену посредством включения измененных остатков, поддерживающих каркас, с сохранением аффинности связывания (обратных мутаций) такими методиками, которые описаны в международных патентных публикациях № WO1090/007861 и WO1992/22653, или посредством встраивания вариации в любую из CDR, например, для улучшения аффинности антитела.

Для получения антител к PD-1 можно применять трансгенных животных, несущих в своем геноме локусы иммуноглобулинов (Ig) человека, таких как мыши или крысы, которые описаны, например, в патенте США № 6,150,584, международной патентной публикации № WO1999/45962, международных патентных публикациях № WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 и WO1990/04036. Эндогенные локусы иммуноглобулинов у таких животных можно разрывать или удалять, и в геном животного можно встраивать по меньшей мере один полный или частичный локус иммуноглобулина человека посредством гомологичной или негомологичной рекомбинации, с применением трансхромосом или с применением минигенов. Для получения человеческих антител, направленных против выбранного антигена, с применением описанной выше технологии можно обратиться к таким компаниям, как Regeneron (http://_www_regeneron_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) и Ablexis (http://_www_ablexis_com).

Антитела можно выбирать из библиотеки фагового дисплея, причем фаг выработан с возможностью экспрессии человеческих иммуноглобулинов или их частей, таких как Fabs, одноцепочечные антитела (scFv) или неспаренные либо спаренные переменные области антител. Антитела по изобретению могут быть выделены, например, из библиотеки фагового дисплея, экспрессирующей переменные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде гибридных белков с белком оболочки бактериофага pIX, как описано в публикации Shi et al., (2010) *J Mol Biol* 397:385-96 и в международной патентной публикации № WO09/085462). В библиотеках можно проводить скрининг на связывание фагов с PD-1 человека и/или яванского макака, и полученные положительные

клоны могут быть дополнительно охарактеризованы, и из лизатов клонов могут быть выделены Fab и экспрессированы в виде полноразмерных IgG.

Области CDR антитела могут быть привиты на любой человеческий каркас, и можно протестировать функциональные свойства полученного антитела. Например, антитело JNJ-63723283 содержит каркасы, полученные из человеческих генов зародышевой линии IGHV1-69 и IGKV3-11. Альтернативно HCDR JNJ-63723283 могут быть привиты на каркасы другой подгруппы генов зародышевой линии IGHV1, а LCDR могут быть привиты на каркасы другого гена зародышевой линии IGKV3, и полученные антитела тестируют на желаемые функциональные свойства. Человеческие последовательности гена зародышевой линии хорошо известны и могут быть получены, например, из системы ImMunoGeneTics Information System®.

Получение иммуногенных антигенов и продукция моноклональных антител могут быть выполнены с применением любой приемлемой методики, такой как продукция рекомбинантного белка. Иммуногенные антигены можно вводить животным в форме очищенного белка или белковых смесей, включающих в себя целые клетки или клеточные либо тканевые экстракты, или антиген может быть образован *de novo* в организме животного из нуклеиновых кислот, кодирующих указанный антиген или его часть.

Способы продукции антител

Известны способы продукции антител в больших объемах. Антитела можно получать, например, в клетках СНО, культивируемых с применением известных способов. Антитело может быть выделено и/или очищено из культуральной среды путем удаления твердых веществ посредством центрифугирования или фильтрации в качестве первой стадии способа очистки. Антитело может быть дополнительно очищено стандартными способами, включая хроматографию (например, ионообменную, аффинную, эксклюзионную хроматографию и хроматографию на гидроксипатите), гель-фильтрацию, центрифугирование или дифференциальную растворимость, осаждение этанолом или любой другой доступной методикой очистки антител. Ингибиторы протеазы, такие как фенилметилсульфонилфторид (PMSF), леупептин, пепстатин или апротинин, можно добавлять на любой или на всех стадиях для уменьшения или предотвращения разрушения антитела в процессе очистки. Специалисту в данной области будет понятно, что точная методика очистки будет меняться в зависимости от свойств очищаемого полипептида или белка, свойств клеток, из которых экспрессируется полипептид или белок, а также от состава среды, в которой выращены клетки.

Дополнительные варианты осуществления изобретения

Ниже представлены определенные дополнительные варианты осуществления изобретения в соответствии с раскрытиями, представленными в других разделах настоящего документа. Элементы из вариантов осуществления изобретения, изложенных выше, описанные как связанные с изобретением, раскрытым в настоящем документе, также относятся ко всем и каждому из этих дополнительно пронумерованных вариантов осуществления.

1) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, для применения в лечении пациента, имеющего рак, причем антитело-антагонист к PD-1 вводят в дозе от около 240 мг до около 480 мг.

2) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, причем антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

3) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, причем антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят

a) в дозе около 240 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель;

b) в дозе около 240 мг один раз каждые две недели;

c) в дозе около 240 мг один раз каждые три недели;

d) в дозе около 240 мг один раз каждые четыре недели;

e) в дозе около 240 мг один раз каждые пять недель;

f) в дозе около 240 мг один раз каждые шесть недель;

g) в дозе около 480 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель;

h) в дозе около 480 мг один раз каждые две недели;

i) в дозе около 480 мг один раз каждые три недели;

j) в дозе около 480 мг один раз каждые четыре недели;

k) в дозе около 480 мг один раз каждые пять недель; или

l) в дозе около 480 мг один раз каждые шесть недель.

4) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, причем рак представляет собой солидную опухоль.

5) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-4, причем солидная опухоль представляет собой солидную опухоль на поздней стадии.

6) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-5, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), меланомы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака гастроэзофагеального соединения, рака пищевода, рака печени, колоректального рака (КРР), рака ободочной кишки, рака желчного пузыря, рака желчевыводящих путей, рака яичника, рака фаллопиевой трубы, рака шейки матки,

перитонеального рака, рака эндометрия, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака печени, карциномы из клеток Меркеля, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы (PMBCL), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), множественной миеломы, глиобластомы, уротелиального рака, рака слюнных желез, мезотелиомы, рака анального канала, рака предстательной железы, базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи (CSCC) на поздней стадии или их любой комбинации.

7) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-6, причем пациент ранее не получал лечения, воздействующего на ось PD-1.

8) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-7, причем пациент ранее получал одно, два или три терапевтических средства для лечения рака.

9) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-8, причем одно, два, три или более предшествующих терапевтических средства для лечения рака представляют собой антитело к CTLA4, ипилимумаб, ингибитор BRAF/MEK, химиотерапию или интерферон-альфа либо их любую комбинацию.

10) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-9, причем пациент является резистентным, рефрактерным или резистентным и рефрактерным к одному, двум или трем терапевтическим средствам для лечения рака или их любой комбинации.

11) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-10, причем одно, два, три или более предшествующих терапевтических средства для лечения рака представляют собой антитело к CTLA4, ипилимумаб, ингибитор BRAF/MEK, химиотерапию или интерферон-альфа либо их любую комбинацию.

12) Антитело-антагонист к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-11, причем рак является PD-L1-положительным.

13) Антитело-антагонист к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-12, причем рак имеет высокую экспрессию PD-L1.

14) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-13, причем экспрессия PD-L1 в раковой опухоли не определена.

15) Антитело-антагонист к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-14, причем рак

экспрессирует мутантный BRAF.

16) Антитело-антагонист к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-15, причем мутантный BRAF содержит мутацию V600E.

17) Антитело-антагонист к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-16, причем рак экспрессирует BRAF дикого типа.

18) Антитело антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-17, причем антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент

а) вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

б) вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

с) вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

д) предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего от около 90 мг до около 240 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

е) предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 90 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

ф) предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 240 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

19) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-18, причем лиофилизированный состав d), е) и/или f) после разведения содержит около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

20) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-19, причем

антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии.

21) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-20, причем антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством подкожной инъекции.

22) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-21, причем способ обеспечивает общую частоту ответа (ORR) по меньшей мере около 15% в группе пациентов, у которых диагностирован рак.

23) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 22, причем ORR по меньшей мере около 15% достигается после медианной продолжительности лечения около 1 1/2 месяца или более.

24) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 22 или 23, причем способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 19% в группе пациентов, у которых диагностирован рак.

25) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 6, причем рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

26) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 25, причем способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 30% в группе пациентов, у которых диагностирован НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1, или ORR по меньшей мере около 25% в группе пациентов, экспрессия PD-L1 в раковой опухоли у которых не определена.

27) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 25 или 26, причем способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 35% в группе пациентов, у которых диагностирован НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1.

28) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 6, причем рак представляет собой меланому.

29) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 28, причем способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 25% в группе пациентов, у которых диагностирована меланома.

30) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 28 или 29, причем меланома представляет собой неувеальную меланому.

31) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 30, причем способ обеспечивает ORR по меньшей мере около 30% в группе пациентов, у которых диагностирована неувеальная меланома.

32) Антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 31, причем KPP представляет собой KPP с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или KPP с дефицитом системы репарации ошибок спаривания (dMMR) либо их комбинацию.

33) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 32, причем KPP представляет собой KPP стадии II или KPP стадии III.

34) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-33, причем антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 8.

35) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-34, причем антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

36) Антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 1-35, причем антитело-антагонист к PD-1 содержит тяжелую цепь с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь с SEQ ID NO: 10.

37) Фармацевтическая композиция, содержащая

а) от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

б) около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

с) около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

д) лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

е) лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

ф) лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

38) Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 37, в которой лиофилизированный состав по d), е) и/или f) после разведения содержит около 30 мг/мл

цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5.

39) Лекарственный препарат, содержащий

а) от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5;

б) около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5;

с) около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5;

д) лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

е) лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

ф) лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

40) Лекарственный препарат по варианту осуществления 39, в котором лиофилизированный состав по d), е) и/или f) после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5.

41) Лекарственный препарат, содержащий

а) от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5;

б) около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5;

с) около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5;

д) лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

е) лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

ф) лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов,

для применения в лечении пациента, имеющего рак.

42) Лекарственный препарат по варианту осуществления 41, в котором лиофилизированный состав по d), е) и/или f) после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при рН 6,5.

43) Лекарственный препарат по варианту осуществления 41, причем рак

представляет собой рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), меланому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, рак гастроэзофагеального соединения, рак пищевода, рак печени, колоректальный рак (КРР), рак ободочной кишки, рак желчного пузыря, рак желчевыводящих путей, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак шейки матки, перитонеальный рак, рак эндометрия, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак молочной железы, рак поджелудочной железы, почечноклеточную карциному, рак печени, карциному из клеток Меркеля, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBCL), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), множественную миелому, глиобластому, уротелиальный рак, рак слюнных желез, мезотелиому, рак анального канала, рак предстательной железы, базальноклеточную карциному и плоскоклеточный рак кожи (CSCC) на поздней стадии или их любую комбинацию.

44) Лекарственный препарат по варианту осуществления 43, причем

а) НМРЛ представляет собой НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1;

б) КРР представляет собой КРР с MSI-H или КРР с dMMR; или

с) меланома представляет собой неувеальную меланому; или любую их комбинацию.

45) Лекарственный препарат по варианту осуществления 41, причем лекарственный препарат вводят

а) в дозе около 240 мг один раз в две недели;

б) в дозе около 480 мг один раз в четыре недели; или

с) в качестве начальной дозы около 240 мг с последующим введением второй дозы около 480 мг через шесть недель после начальной дозы, а затем около 480 мг один раз в четыре недели; или

д) в качестве начальной дозы около 240 мг с последующим введением второй дозы около 480 мг через шесть недель после начальной дозы, а затем около 240 мг один раз в две недели.

46) Лекарственный препарат по варианту осуществления 41, причем лекарственный препарат вводят путем внутривенного введения, или путем подкожного введения, или их комбинации.

47) Способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6 в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в 2, 3, 4, 5 или 6 недель.

48) Способ по варианту осуществления 47, включающий получение антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID

NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарную область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, для введения в дозе от около 80 мг до около 1000 мг один раз в 2, 3, 4, 5 или 6 недель пациенту, у которого диагностирован рак, и введение антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, у которого диагностирован рак.

49) Способ по варианту осуществления 48, в котором рак представляет собой солидную опухоль на поздней стадии.

50) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-49, в котором пациент ранее получал или имеет противопоказания к получению по меньшей мере одного терапевтического средства для лечения рака.

51) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-50, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 80 мг, около 160 мг, около 240 мг, около 320 мг, около 400 мг, около 480 мг, около 560 мг, около 720 мг, около 800 мг, около 880 мг или около 960 мг один раз в 2, 3, 4, 5 или 6 недель.

52) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-51, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 240 мг один раз в 2 недели или в дозе около 480 мг один раз в 4 недели.

53) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-52, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представлены в фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

54) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-53, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят путем внутривенной инфузии.

55) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-54, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент перед введением разводят до объема от около 100 мл до 1000 мл.

56) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-55, в котором продолжительность внутривенной инфузии составляет от около 20 минут до около 80 минут.

57) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-56, в котором продолжительность внутривенной инфузии составляет около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70 или около 80 минут.

58) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-57, в котором рак выбран из группы, состоящей из рака тимуса, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), меланомы, рака мочевого пузыря, рака почки, рака желудка, рака пищевода и колоректального рака (КРР).

59) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-58, в котором рак

тимуса представляет собой тимому, карциному тимуса или метастатический рак тимуса либо их любую комбинацию.

60) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-59, в котором тимома представляет собой тимому типа А, тимому типа АВ, тимому типа В1, тимому типа В2 или тимому типа В3.

61) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-60, в котором карцинома тимуса представляет собой карциному тимуса низкой степени злокачественности или карциному тимуса высокой степени злокачественности.

62) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-61, в котором рак тимуса метастазировал в легкое, лимфатический узел, сердце или кость.

63) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-62, в котором пациенту проводили хирургическое вмешательство, радиационную терапию, химиотерапию или гормональную терапию.

64) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-63, в котором химиотерапия представляет собой карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, этопозид, ифосфамид, октреотид, паклитаксел или пеметрексед либо их любую комбинацию.

65) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-64, в котором КРР представляет собой КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или КРР с дефицитом системы репарации ошибок спаривания (dMMR) либо их комбинацию.

66) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-65, в котором КРР представляет собой КРР стадии II или КРР стадии III.

67) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-66, в котором пациент является рефрактерным к лечению или у него развился рецидив КРР после лечения фторпиримидином, оксалиплатином или иринотеканом либо их любой комбинацией.

68) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-67, в котором пациент ранее не получал лечения, воздействующего на ось PD-1.

69) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-68, в котором пациент ранее не получал лечения, воздействующего на ось PD-1, и ранее получал по меньшей мере одно терапевтическое средство для лечения рака.

70) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-69, в котором рак является PD-L1-положительным.

71) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-70, в котором рак имеет высокую экспрессию PD-L1.

72) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-71, который обеспечивает общую частоту ответа (ORR) по меньшей мере 15% в группе пациентов, у которых диагностирован рак.

73) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-72, который

обеспечивает ORR по меньшей мере около 35% в группе пациентов, у которых диагностирован KPP с MSI-H, ORR по меньшей мере около 35% в группе пациентов, у которых диагностирован KPP с dMMR, ORR по меньшей мере около 30% в группе пациентов, у которых диагностирован HMPЛ с высокой экспрессией PD-L1, или ORR по меньшей мере около 25% в группе пациентов, у которых диагностирована меланома, или их любую комбинацию.

74) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-73, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 8.

75) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-74, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2 и IgG3 или IgG4.

76) Способ по любому одному из вариантов осуществления 47-75, в котором антитело-антагонист к PD-1 содержит тяжелую цепь с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь с SEQ ID NO: 10.

77) Фармацевтическая композиция, содержащая около 10 мг/мл антитела-антагониста к PD-1, содержащего тяжелую цепь с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь (LC) с SEQ ID NO: 10, около 10 mM гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

78) Способ лечения рака тимуса, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак тимуса, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в течение времени, достаточного для лечения рака тимуса.

79) Способ по любому варианту осуществления 78, в котором рак тимуса представляет собой тимому, карциному тимуса или метастатический рак тимуса либо их любую комбинацию.

80) Способ по любому варианту осуществления 78 или 79, в котором тимома представляет собой тимому типа А, тимому типа АВ, тимому типа В1, тимому типа В2 или тимому типа В3.

81) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-80, в котором карцинома тимуса представляет собой карциному тимуса низкой степени злокачественности или карциному тимуса высокой степени злокачественности.

82) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-81, в котором рак тимуса метастазировал в легкое, лимфатический узел, сердце или кость.

83) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-82, в котором пациенту проводили или будут проводить хирургическое вмешательство, радиационную

терапию, химиотерапию или гормональную терапию либо их любую комбинацию.

84) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-83, в котором химиотерапия представляет собой карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, этопозид, ифосфамид, октреотид, паклитаксел или пеметрексед либо их любую комбинацию.

85) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-84, в котором пациент ранее не получал лечения, воздействующего на ось PD-1, ранее получал и/или имеет противопоказания к получению по меньшей мере одного терапевтического средства для лечения рака или их любую комбинацию.

86) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-85, в котором пациент ранее не получал лечения, воздействующего на ось PD-1, и ранее получал по меньшей мере одно терапевтическое средство для лечения рака.

87) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-86, в котором рак является PD-L1-положительным.

88) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-87, в котором рак имеет высокую экспрессию PD-L1.

89) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-88, который обеспечивает общую частоту ответа (ORR) по меньшей мере 15% в группе пациентов, у которых диагностирован рак.

90) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-89, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 8.

91) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-90, в котором антитело-антагонист к PD-1 относится к изотипу IgG1, IgG2, и IgG3 или IgG4.

92) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-91, в котором антитело-антагонист к PD-1 содержит тяжелую цепь с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь с SEQ ID NO: 10.

93) Способ по любому одному из вариантов осуществления 78-92, в котором антитело-антагонист к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент представлен в фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на приведенные ниже конкретные примеры, не имеющие ограничительного характера.

Пример 1. Первое проводимое у человека открытое исследование фазы 1/2 по оценке безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и клинической активности JNJ-63723283 (цетрелимаб), представляющего собой моноклональное антитело к PD-1, у пациентов с формами рака на поздней стадии(NCT02908906)

Это первое проводимое у человека (FII) открытое многоцентровое исследование

фазы 1/2 для определения рекомендуемых доз фазы 2 (RP2D) для JNJ-63723283 (часть 1) и для оценки безопасности и эффективности RP2D (часть 2). Часть 1 будет состоять из когорт повышения дозы и фармакокинетических/фармакодинамических когорт. В части 2 1 или более RP2D, определенных в части 1, будут оценены в выбранных типах солидных опухолей, включая НМРЛ, меланому, рак мочевого пузыря, рак почки, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак желудка/пищевода, КРР с MSI-H или dMMR и тимому (включая карциному тимуса). Общая безопасность JNJ-63723283 будет оценена Группой по оценке безопасности (SET). Пациенты будут продолжать получать JNJ-63723283 до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отзыва согласия или окончания исследования.

Главная цель:

определить рекомендуемую (-ые) дозу (-ы) фазы 2 (RP2D) для JNJ-63723283 (часть 1);

оценить противоопухолевую активность JNJ-63723283 RP2D у пациентов с некоторыми формами рака на поздней стадии, включая НМРЛ, меланому, рак почки, мочевого пузыря, SCLC, рак желудка/пищевода, колоректальный рак (КРР) с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или с дефицитом системы репарации ошибок спаривания (dMMR) и тимому (часть 2).

Дополнительные цели:

охарактеризовать безопасность JNJ-63723283 у пациентов с солидными опухолями на поздней стадии;

охарактеризовать фармакокинетику JNJ-63723283 при внутривенном введении;

оценить иммуногенность JNJ-63723283;

оценить клиническую активность JNJ-63723283.

Основной (-ые) конечный (-ые) показатель (-и)

частота и выраженность ограничивающей дозу токсичности (DLT);

общая частота ответа (ORR) в соответствии с критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1 у пациентов с выбранными солидными опухолями на поздней стадии.

Дополнительный (-ые) конечный (-ые) показатель (-и)

профиль безопасности JNJ-63723283 (параметры безопасности включают в себя, без ограничений, частоту и выраженность неблагоприятных явлений (AE) и связанных с иммунной системой AE (irAE), измерения основных показателей жизнедеятельности, клинические лабораторные показатели и электрокардиограммы (ЭКГ));

фармакокинетические параметры JNJ-63723283 в сыворотке, включая, без ограничений, максимальную наблюдаемую концентрацию в сыворотке (C_{max}), площадь под кривой зависимости концентрации от времени между 2 заданными точками взятия пробы t₁ и t₂ (AUC_{t1-t2}), период полужизни (T_{1/2}), общий системный клиренс лекарственного средства после внутривенного введения (CL), объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) и коэффициент накопления (R);

наличие антител к JNJ-63723283 и влияние на концентрации JNJ-63723283 в сыворотке;

ORR в соответствии с иммуноопосредованными критериями ответа (irRC), продолжительность ответа (DOR), частота клинической эффективности (CBR) и выживаемость без прогрессирования в соответствии с RECIST v.1.1 и irRC, а также OS.

Поисковые цели:

охарактеризовать фармакодинамику JNJ-63723283, включая количественную оценку заполнения рецепторов JNJ-63723283 на периферических Т-клетках и цитокиновые ответы на стимуляцию *ex vivo* периферических Т-клеток;

исследовать взаимосвязи между фармакокинетикой, фармакодинамикой, профилями АЕ и клинической активностью JNJ-63723283.

Популяция пациентов

Пациенты должны иметь возраст ≥ 18 лет и иметь общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы США, равное 0 или 1. Все пациенты должны иметь гистологически или цитологически подтвержденную солидную опухоль, за исключением лимфомы, которая является метастатической или неоперабельной, и должны были ранее получать или должны иметь противопоказания к получению стандартных вариантов лечения. Кроме того, пациенты не должны были ранее получать лечение антителом к PD-1 или к PD-L1 (то есть не должны никогда ранее получать антитела к PD-1 и к PD-L1). В части 2 пациенты будут иметь один из следующих выбранных типов опухолей: НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1, рак мочевого пузыря, рак желудка/пищевода, меланома, рак почки, SCLC, КРР с MSI-H или dMMR.

Доза и способ введения

Сначала исследуемое лекарственное средство будут вводить посредством внутривенной инфузии один раз в 2 недели. Повышение дозы будут начинать с начальной дозы 80 мг и, возможно, продолжать до доз 160 мг, 240 мг, 320 мг, 400 мг, 480 мг, 560 мг, 640 мг, 720 мг и 800 мг. Схему введения и продолжительность инфузии можно изменять на основании появления новых данных по безопасности, фармакокинетике и фармакодинамике/биомаркерам и после подтверждения SET. В части 1 могут быть изучены альтернативные дозы и схемы (*например*, введение один раз в 3 недели или 4 недели). Одна или более RP2D для JNJ-63723283 могут оцениваться в части 2.

Оценки степени безопасности

Безопасность будут оценивать посредством объективных обследований, оценки общего состояния по шкале ECOG, клинических лабораторных исследований, измерения основных показателей жизнедеятельности, электрокардиограмм, мониторинга АЕ и сопутствующего применения лекарственных средств. Во время скрининга будут оцениваться эхокардиограмма или сканы, полученные с помощью радионуклидной вентрикулографии; последующие оценки будут проводиться при наличии клинических показаний. Степень тяжести АЕ будет оцениваться с применением общих терминологических критериев неблагоприятных явлений Национального института

онкологии США (NCI-CTCAE, версия 4).

Оценки эффективности

Реакция на лечение будет оцениваться исследователем в соответствии с RECIST v1.1 и irRC. Оценки эффективности будут включать в себя следующее: снимки компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ), объективное обследование и другие необходимые процедуры.

Статистические способы

Целью части 1 является определение RP2D у пациентов с солидными опухолями на поздней стадии. Повышение дозы будет осуществляться по модифицированному способу непрерывной переоценки (mCRM) на основе статистической модели, байесовской регрессионной логистической модели (BLRM) с использованием принципа повышения дозы с контролем вероятности передозировки (EWOC). Общее число получивших лечение пациентов будет зависеть от числа исследованных уровней доз и числа пациентов, включенных для получения каждого уровня дозы.

В части 2 предполагается, что ORR JNJ-63723283 в соответствии с RECIST v1.1 при введении в RP2D составляет по меньшей мере 15% у пациентов с выбранными солидными опухолями. Также выдвинуты следующие гипотезы: 35% ORR для KPP с MSI-H/dMMR CRC, 30% ORR для НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 и 25% ORR для меланомы. ORR для тимомы предназначена для исследований по созданию гипотез. Будет проведен промежуточный контроль эффективности.

Обоснование взятия проб для оценки фармакокинетики и иммуногенности

Пробы сыворотки будут собраны и проанализированы в частях 1 и 2 в отношении концентрации JNJ-63723283, и будет выполнена оценка основных фармакокинетических параметров на основании этих данных зависимости концентрации от времени. Фармакокинетика будет оцениваться по отношению к имеющимся клиническим данным по безопасности, фармакодинамике и эффективности, а также по отношению к любым эффективным пороговым значениям концентрации, наблюдавшимся в доклинических исследованиях или исследованиях конкурентов. Фармакокинетический или фармакокинетический/фармакодинамический анализ и моделирование будут применяться для помощи при выборе схемы RP2D для применения в части 2. Иммуногенность (т. е. ADA) будет оцениваться с точки зрения влияния на фармакокинетику и безопасность. Также будет охарактеризован профиль гликоформ JNJ-63723283 в сыворотке.

Обоснование взятия проб для оценки фармакодинамики и биомаркеров

Предполагается, что JNJ-63723283 будет индуцировать фенотипические изменения, согласующиеся с активацией Т-клеток в тканях периферической крови и опухоли. Фармакодинамическая оценка будет проводиться на основе оценки маркеров активации и пролиферации, а также цитокиновых профилей Т-клеток в периферической крови. Пробы периферической крови также будут применяться для количественной оценки ответа иммунных клеток в анализах на стимуляцию *ex vivo*. Поскольку полиморфизмы PD-1 могут влиять на эффект антител к PD-1, полиморфизмы PD-1 можно оценить на предмет

возможной корреляции с клинической активностью. Предполагается, что JNJ-63723283 будет демонстрировать связывание с PD-1 на циркулирующих иммунных клетках после введения человеческим индивидам. Заполнение рецепторов PD-1 молекулой JNJ-63723283 на циркулирующих Т-клетках CD3+ будет измеряться с применением проточной цитометрии. По возможности будут оцениваться характеристики, включая дозозависимость, пиковое заполнение, заполнение на уровне плато и продолжительность заполнения на уровне плато.

Обоснование исследования PD-L1 для части 2

Экспрессия PD-L1, лиганда PD-1, коррелирует с повышенной клинической активностью при различных типах опухолей, включая НМРЛ. В части 2 исследование ткани опухоли на PD-L1 потребуется для всех типов опухолей. Это необходимо для определения корреляции клинического ответа с экспрессией PD-L1 на опухолевой ткани.

Обоснование исследования MSI или dMMR для части 2

По сравнению с другими опухолями, КРР с MSI-H и dMMR имеют более высокую частоту мутаций ДНК и более высокий уровень иммунных инфильтратов и, таким образом, более восприимчивы к терапии, направленной на блокаду PD-1. Для группы КРР в части 2 требуется предварительный скрининг на MSI-H или dMMR.

ДОЗИРОВАНИЕ

Рекомендуемая начальная схема дозирования JNJ-63723283 для исследования FII составляет 80 мг в виде внутривенной (в/в) инфузии каждые 2 недели. Дополнительные интервалы дозирования, например каждые 3 недели, 4 недели или 6 недель, можно исследовать в части 1 в дополнение к дозированию каждые 2 недели для дополнительной характеристики фармакологии JNJ-63723283. Планируется, что максимальная вводимая доза составит 800 мг, но она может быть ниже или выше в зависимости от появления новых данных. Введение осуществляется внутривенно, сначала в течение 60-минутной (± 10 мин) инфузии. При отсутствии реакций, связанных с инфузией, последующие инфузии можно вводить внутривенно в течение 30 ($-5/+10$) минут. Если инфузию необходимо будет приостановить или замедлить по причинам безопасности, время выполнения инфузии может быть больше. Также не рекомендуется вводить ≥ 100 мл разбавленного лекарственного препарата быстрее, чем за 30 ($-5/+10$) минут, или ≥ 250 мл разбавленного лекарственного препарата быстрее, чем за 60 (± 10) минут.

Критерии включения

Каждый потенциальный пациент должен удовлетворять всем следующим критериям для включения в исследование:

1. Возраст ≥ 18 лет.
2. Наличие заболевания, которое можно оценить;
 - 2а. для части 2 - по меньшей мере 1 измеримое повреждение, которое можно точно оценить на исходном уровне с помощью КТ (или магнитно-резонансной томографии (МРТ), если КТ противопоказана) и которое является приемлемым для повторной оценки согласно RECIST v1.1.

3.2. Тип рака.

Часть 1 исследования:

Имеет злокачественную солидную опухоль любого типа на поздней стадии или рефрактерную злокачественную солидную опухоль любого типа за исключением лимфомы, которая является метастатической или неоперабельной, и ранее получал или имел противопоказания к получению стандартных вариантов лечения, включая соответствующие молекулярно-таргетные типы терапии (например, пациенты с НМРЛ с мутантным рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) или НМРЛ с перестройкой гена тирозинкиназы анапластической лимфомы (ALK)).

Часть 2 исследования:

Гистологически или цитологически подтвержденный диагноз 1 из следующих неоперабельных злокачественных солидных опухолей стадии III или IV и получение ранее или наличие противопоказаний к получению стандартных вариантов лечения, включая соответствующие молекулярно-таргетные типы терапии (например, пациенты с НМРЛ с мутантным EGFR или НМРЛ с перестройкой гена ALK):

НМРЛ

проба опухоли с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток, окрашенных положительно в отношении PD-L1) с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) на PD-L1, выполняемого местной лабораторией или центральной лабораторией, назначенной спонсором;

документированное подтверждение прогрессирования заболевания при проведении или после проведения по меньшей мере 1 предварительной химиотерапии, включающей платину, для лечения НМРЛ на поздней стадии/метастатического НМРЛ;

получение ранее не более 3 схем системного лечения НМРЛ на поздней стадии и прогрессирование заболевания при проведении или после проведения последнего предшествующего лечения (на основании RECIST v1.1);

рак мочевого пузыря (уротелиальная карцинома);

почечноклеточная карцинома;

карцинома желудка/пищевода;

меланома;

SCLC;

КРР с MSI-H или dMMR

MSI-H или dMMR, определенный с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирования следующего поколения или ИГХ-анализа, выполненного местной лабораторией или центральной лабораторией, назначенной спонсором;

прогрессирование после лечения фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом.

4. Общее состояние 0 или 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

5.2. Имеет следующие показатели, отражающие функцию органов и костного мозга

без введения компонентов крови:

гемоглобин $\geq 8,5$ г/дл, АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 75,0 \times 10^9$ /л, АСТ и АЛТ ≤ 3 x ВГН (или ≤ 4 x ВГН для пациентов с прорастанием опухоли в печень), общий билирубин $\leq 1,5$ x ВГН, сывороточный креатинин $\leq 1,5$ x ВГН или расчетная СКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 мм², фракция выброса левого желудочка в нормальных пределах, установленных в учреждении; скорректированный интервал QT (QTcF или QTcB) ≤ 480 мс на основе среднего значения трех измерений, выполненных с интервалом 5 (± 3) минут.

6.1. Лабораторные значения функции щитовидной железы в пределах нормального диапазона. Примечание. Если тиреотропный гормон (ТТГ) не находится в нормальных пределах, пациент все же может подходить для участия в исследовании, если Т3 (общий или свободный) и свободный Т4 находятся в нормальных пределах.

7. Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность при скрининге с применением теста на беременность с высокой чувствительностью.

8. Готовность применять способы контрацепции в соответствии с местными нормами для пациентов, принимающих участие в клинических исследованиях во время и после исследования до 5 месяцев с последней дозы исследуемого лекарственного средства.

а. Женщины с детородным потенциалом должны согласиться применять 2 высокоэффективных метода контрацепции в соответствии с местными нормами (показатель неэффективности $< 1\%$ в год при последовательном и правильном применении).

б. Мужчина, вступающий в сексуальный контакт с женщиной с детородным потенциалом и не подвергавшийся вазэктомии, должен быть согласен применять барьерный способ контрацепции.

с. Женщины и мужчины должны согласиться не выступать в качестве донора спермы или яйцеклеток (зрелых или незрелых) соответственно во время исследования и после исследования до 5 месяцев с последней дозы исследуемого лекарственного средства.

9. Готовность и возможность соблюдать указанные в настоящем протоколе запреты и ограничения.

10. Каждый пациент (или его законный представитель) должен подписать форму информированного согласия (ICF), в которой указано, что он или она понимает цель и процедуры, которые требуются для исследования, и хочет принять участие в исследовании. Согласие необходимо получить до начала любых исследований или процедур, связанных с исследованием, которые не являются частью стандартного лечения заболевания пациента.

11. Пациенты, включенные в часть 2, должны иметь опухолевую ткань, доступную для корреляционных исследований. Предпочтительной является свежая биопсия опухоли. Архивная ткань должна удовлетворять следующим критериям: архивные срезы не старше

4 месяцев после получения, которые хранили при температуре от 2° до 8°С в темном месте, или архивные опухолевые блоки не старше 5 лет после отбора. У пациентов без тканей, удовлетворяющих вышеупомянутым критериям архивной ткани, должен быть получен свежий биопсийный материал.

Критерии исключения

Любой потенциальный пациент, удовлетворяющий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования:

1. Имеет неконтролируемое сопутствующее заболевание, включая, без ограничений, персистирующую или активную инфекцию, требующую в/в введения антибиотиков, симптоматическую застойную сердечную недостаточность (класс III-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), нестабильную стенокардию, сердечную аритмию, плохо контролируруемую гипертензию или диабет либо психическое заболевание/социальное положение, которое ограничило бы соблюдение требований исследования.

2. Ранее получал лечение антителом к PD-1, антителом к PD-L1 или антителом к PD-L2

3. Получение любой местной или системной противоопухолевой терапии, радиотерапии (за исключением ограниченного паллиативного облучения) или исследуемого противоракового агента в течение 14 дней или 4 периодов полужизни, в зависимости от того, что длится дольше, вплоть до максимального периода вымывания, равного 28 дням, перед началом введения исследуемого лекарственного средства.

4. Критерий изменен в соответствии с поправкой 2.

4.1. Имеет метастазы в головной мозг или мозговые оболочки, кроме случаев, когда они являются асимптоматическими, были излечены, являются стабильными в течение > 4 недель, что документально подтверждено с помощью рентгенографической визуализации, не имеют признаков образования полостей распада или кровоизлияния в пораженную область головного мозга и не требуют длительной (> 2 недель) системной кортикостероидной терапии. Пациентам не разрешается получать индуцирующие ферменты противозипелитические лекарственные средства.

5. Сохранение (т. е. ≤ степени 1 или исходного уровня) АЕ, за исключением алопеции, периферической нейропатии, связанной с предшествующей противораковой терапией, и стабильная анемия (т. е. $Hb \geq 8,5$ г/дл без переливания и необходимости в поддерживающей трансфузии в течение 2 недель скрининга) на момент распределения в группу лечения.

6. Критерий изменен в соответствии с поправкой 2.

6.1. Имеет активное аутоиммунное заболевание или документально подтвержденное аутоиммунное заболевание в анамнезе, в отношении которого требуется назначение системных стероидов или иммуносупрессорных агентов.

Примечание. Пациенты с витилиго или разрешившейся детской астмой/атопией являются исключением из этого правила. Пациенты, требующие периодического

применения бронхорасширяющих средств или местных инъекций стероидов, не будут исключены из исследования. Пациенты с гипотиреозом, стабильные на гормональной заместительной терапии, не будут исключены из исследования. Пациенты с преходящими аутоиммунными проявлениями острого инфекционного заболевания в анамнезе, которые исчезают при уничтожении инфекционного агента (например, острый артрит Лайма), не будут исключены из исследования.

7. Токсические эффекты степени 3 или выше, сохранившиеся после предыдущей иммунотерапии.

8. Наличие подтвержденных аллергических реакций, гиперчувствительности или непереносимости терапии на основе белков или любой перенесенной ранее выраженной лекарственной аллергии на лекарственный препарат (такой как анафилактический шок, гепатотоксичность, иммуноопосредованная тромбоцитопения или анемия) или на эксципиенты JNJ-63723283 (см. брошюру исследователя).

9. Принимал иммуносупрессорные дозы системных лекарственных средств, таких как кортикостероиды (дозы > 10 мг/день преднизона или эквивалент), в течение 2 недель до планируемой первой дозы исследуемого лекарственного средства.

10. Женщина, которая является беременной, осуществляет грудное вскармливание или планирует беременность во время участия в данном исследовании или в течение 5 месяцев с последней дозы исследуемого лекарственного средства.

11. Мужчина, который планирует зачатие ребенка во время участия в этом исследовании или в течение 5 месяцев с последней дозы исследуемого лекарственного средства.

12. Имеет какое-либо состояние, в связи с которым, по мнению исследователя, участие не будет лучшим решением для данного пациента (например, ухудшит благополучие) или которое может препятствовать, ограничивать или искажать указанные в протоколе оценки.

13. Подвергнут крупному хирургическому вмешательству (например, требующему общей анестезии) в течение 4 недель перед началом дозирования, или не восстановился полностью после вмешательства, или запланировано хирургическое вмешательство в то время, когда пациент предположительно должен будет участвовать в исследовании или в течение 4 недель после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Примечание. К участию допускаются пациенты с запланированными хирургическими вмешательствами, которые проводятся под местной анестезией.

14. Критерий изменен в соответствии с поправкой 2.

14.1. Активный или хронический гепатит В или гепатит С, определенный по поверхностному антигену гепатита В (HBsAg), антителу к ядерному антигену гепатита В или положительному результату на антитело к вирусу гепатита С (антитело к HCV) при скрининге. Если результат положительный, необходимо провести дополнительное определение количественных уровней для исключения активной инфекции.

15. Когда-либо ранее имел положительный результат анализа на антитела к вирусу

иммунодефицита человека (ВИЧ) или получен положительный результат на ВИЧ при скрининге.

16. Критерий изменен в соответствии с поправкой 2.

16.1. Вакцинирован живой вакциной в течение 28 дней перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

Допускается ежегодное введение инактивированной вакцины против вируса гриппа.

ПРИМЕЧАНИЕ. Исследователи должны обеспечить соблюдение всех критериев включения при скрининге.

Если клиническое состояние пациента изменяется (включая любые имеющиеся результаты лабораторных исследований или получение дополнительных медицинских данных) после скрининга, но перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства так, что он или она перестают соответствовать всем критериям включения, то пациент должен быть исключен из исследования.

Допустимые лекарственные средства

В течение всего исследования исследователи могут назначать дополнительные лекарственные средства или варианты лечения (включая нутритивную поддержку, коррекцию метаболических нарушений, оптимальный контроль симптомов и купирование боли), которые они посчитают необходимыми назначить для обеспечения адекватной симптоматической терапии. Пациенты могут продолжать применять бисфосфонаты или деносумаб для лечения заболевания костной ткани. Одновременное применение гормонов для лечения состояний, не связанных с раком (например, инсулина для лечения диабета и гормонозаместительной терапии), допустимо. Разрешено сопутствующее применение лекарственных средств (например, ацетаминофена/парацетамола или дифенгидрамина), которые, по мнению исследователя, необходимы для обеспечения надлежащей профилактики и лечения инфузионных реакций (IRR).

Кроме того, во время исследования можно вводить следующие лекарственные средства:

Стандартные средства для симптоматической терапии (противорвотные, противодиарейные, антихолинергические средства, спазмолитические средства, жаропонижающие средства, антигистаминные средства, анальгетики, антибиотики и другие противомикробные средства, антагонисты гистаминовых рецепторов [H₂] или ингибиторы протонной помпы и другие лекарственные средства, предназначенные для лечения симптомов или признаков заболевания) в соответствии с клиническими показаниями и стандартами учреждения, а также на усмотрение исследователя.

Подтвержденное документацией инфекционное осложнение следует лечить пероральными или в/в антибиотиками или другими противоинфекционными агентами, которые лечащий исследователь посчитал подходящими для конкретного инфекционного состояния, в соответствии со стандартной практикой учреждения.

Дополнительное введение фактора роста для купирования возникшей в процессе

лечения гематологической токсичности в соответствии с рекомендациями, приведенными в руководствах Национальной комплексной онкологической сети США/Европейской организации по исследованию и лечению рака (NCCN/EORTC).

Биомаркеры

Опухолевая ткань на исходном уровне

Доступную (архивную или свежую) опухолевую ткань от предоставивших согласие пациентов будут запрашивать у всех пациентов в части 1 и требовать от всех пациентов в части 2 для иммуногистохимического (ИГХ) анализа на биомаркеры экспрессии PD-L1, выполняемого спонсором или уполномоченным представителем спонсора. Исследование на PD-L1 перед скринингом будет обязательно для пациентов с НМРЛ в части 2 и может быть выполнено местной лабораторией или центральной лабораторией, назначенной спонсором. Для всех пациентов с КРР также будет обязательным проведение перед скринингом исследования на MSI или dMMR местной лабораторией или центральной лабораторией, назначенной спонсором. Результаты местного исследования будут подтверждаться в центральной лаборатории, назначенной спонсором. В случае расхождения между местными и центральными результатами для анализа будут применяться центральные результаты. Ткань опухоли, полученная при последней биопсии опухоли, должна представлять собой блок залитой в парафин и фиксированной формалином (FFPE) ткани, собранной в течение последних 5 лет (предпочтительно), или минимум 15 неокрашенных микропрепаратов, подготовленных не более чем за 4 месяца перед участием в исследовании и хранившихся в темном месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Еще 5 предметных стекол будут собраны у пациентов с КРР для подтверждения результатов анализа на MSI-H. Если исследовательский центр не имеет достаточного количества материала, пациентам в части 2 потребуется выполнить свежую биопсию опухоли. Цельная кровь будет собрана у пациентов с КРР для подтверждения результатов исследования опухолевой ткани на MSI и dMMR. Такой сбор крови может быть остановлен в связи с улучшениями аналитических платформ, используемых для исследования на MSI/dMMR.

Физическое описание исследуемого лекарственного средства

Лекарственный препарат 1 (DP1): Исследовательский материал JNJ-63723283 DP1, поставляемый для данного исследования, представляет собой стерильную замороженную жидкость в стеклянном флаконе 8R с резиновой пробкой и алюминиевым уплотнением с предохранительным колпачком. Каждый флакон с материалом для клинического исследования JNJ-63723283 заполнен 3,3 мл раствора 10 мг/мл JNJ-63723283 (включая 10% избытка в 10 мМ гистидина, 8,0% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 20, 20 мкг/мл ЭДТА, pH 6,5, например доставляемое количество 30 мг/флакон).

Лекарственный препарат 2 (DP2): Исследовательский материал JNJ-63723283 DP2, поставляемый для данного исследования, представляет собой стерильный лиофилизированный состав в стеклянном флаконе 8R с резиновой пробкой и алюминиевым уплотнением с предохранительным колпачком. Каждый флакон с

материалом для клинического исследования JNJ-63723283 содержит 90 мг на флакон, которые после разведения представляют собой раствор 30 мг/мл JNJ-63723283 в 10 мМ гистидина, 8,0% (масс./об.) сахарозы, 0,04% полисорбата-20 (масс./об.), 20 мкг/мл ЭДТА, рН 6,5.

DP3: JNJ-63723283 также может поставляться в виде стерильного лиофилизированного состава в стеклянном флаконе вместимостью 30 мл с резиновой пробкой и алюминиевым уплотнением с предохранительным колпачком. Каждый флакон с материалом для клинического исследования JNJ-63723283 содержит 240 мг на флакон, которые после разведения представляют собой раствор 30 мг/мл JNJ-63723283 в 10 мМ гистидина, 8,0% (масс./об.) сахарозы, 0,04% полисорбата-20 (масс./об.), 20 мкг/мл ЭДТА, рН 6,5.

Пример 2. Промежуточные результаты исследования JNJ-63723283 фазы 1/2 у пациентов с формами рака на поздней стадии (NCT02908906)

На момент прекращения сбора клинических данных (11 декабря 2017 г.) 38 пациентов получали лечение 80 мг, 240 мг, 460 мг или 800 мг исследуемого лекарственного средства один раз в 2 недели (Q2W) или 480 мг один раз в 4 недели (Q4W) в части 1 исследования. Персональные данные пациентов и информация о заболеваниях на исходном уровне для части 1 показаны в **таблице 1**. 12 (32%) пациентов продолжают получать лечение, 26 (68%) прекратили исследуемое лечение (**таблица 2**). Медианная продолжительность лечения составляла 51 день (диапазон 1-297 дней).

Таблица 1

	Экспериментальная группа					
	80 мг	240 мг	460 мг	480 мг	800 мг	Итого
Возраст, лет						
Медианное значение	49,5	59,0	53,0	56,5	45,5	53,5
Пол, n (%)						
Мужской	4 (100)	5 (31)	2 (50)	6 (60)	3 (75)	20 (53)
Женский	0	11 (69)	2 (50)	4 (40)	1 (25)	18 (47)
Расовая принадлежность, n (%)						
Европеиды	4 (100)	15 (94)	4 (100)	10 (100)	2 (50)	35 (92)
Негроиды/ афроамериканцы	0	1 (6)	0	0	0	1 (3)
Неизвестно	0	0	0	0	2 (50)	2 (5)
ECOG PS, n (%)						
0	3 (75)	8 (50)	2 (50)	4 (40)	3 (75)	20 (53)
1	1 (25)	8 (50)	2 (50)	6 (60)	1 (25)	18 (47)
Тип рака, n (%)						
НМРЛ	0	3 (19)	1 (25)	0	0	4 (10)

Почечноклеточный	0	0	1 (25)	0	0	1 (3)
SCLC	0	0	0	1 (10)	0	1 (3)
Желудка/пищевода	0	2 (12)	0	2 (20)	0	4 (10)
Прочее	4 (100)	11 (69)	2 (50)	7 (70)	4 (100)	28 (74)
Предыдущие линии терапии, n						
Медианное значение	2,5	3,5	2,0	2,0	3,5	3,0

Таблица 2

Пациенты, n (%)	80 мг Q2W (n=4)	240 мг Q2W (n=16)	460 мг Q2W (n=4)	480 мг Q4W (n=10)	800 мг Q2W (n=4)	Итого (N=38)
Продолжают лечение	0	4 (25)	1 (25)	4 (40)	3 (75)	12 (32)
Прекратили лечение	4 (100)	12 (75)	3 (75)	6 (60)	1 (25)	26 (68)
Прогрессирующее заболевание	4 (100)	9 (56)	3 (75)	6 (60)	0	22 (58)
Неблагоприятное явление	0	3 (19)	0	0	0	3 (8)
Летальный исход	0	0	0	0	1 (25)	1 (3)

Безопасность

Дозолимитирующая токсичность (DLT)

- 240 мг Q2W: плевральный выпот степени 3 у пациента с НМРЛ, который потребовал плеврореза на 26-й день исследования и, по мнению исследователя, мог быть связан с исследуемым лекарственным средством из-за временной взаимосвязи с введением лекарственного средства.

- 800 мг Q2W: диспноэ степени 5 у пациента с тимомой, вторичной по отношению к миастении гравис, через 14 дней после приема одной дозы исследуемого лекарственного средства.

Самыми распространенными АЕ были анемия, усталость и рвота (по 26% каждое; **таблица 3**); самыми распространенными АЕ степени 3-4 были плевральный выпот, гипонатриемия, анемия и гипертензия (по 8% каждое).

Отмеченные серьезные АЕ включали в себя плевральный выпот (10%) и диспноэ (8%).

- Связанные с иммунной системой АЕ (igAE) наблюдались у 37% пациентов; самыми распространенными igAE были сыпь, гипотиреоз и диспноэ (по 5% каждое).

- 3 пациента прекратили лечение в связи с возможно/вероятно связанным с лечением пневмонитом стадии 3, миопатией и повышением активности аланинаминотрансферазы.

Таблица 3

Пациенты, n (%)	80 мг Q2W (n=4)	240 мг Q2W (n=16)	460 мг Q2W (n=4)	480 мг Q4W (n=10)	800 мг Q2W (n=4)	Итого (N=38)
АЕ любой степени	4 (100)	16 (100)	4 (100)	10 (100)	2 (50)	36 (95)
АЕ степени 3-4	2 (50)	9 (56)	2 (50)	6 (60)	0	19 (50)
≥ 1 серьезного АЕ	3 (75)	11 (69)	3 (75)	6 (60)	1 (25)	24 (63)
≥ 1 irAE	1 (25)	9 (56)	1 (25)	2 (20)	1 (25)	14 (37)
АЕ, наблюдаемые у ≥ 20% пациентов						
Анемия	0	7 (44)	1 (25)	2 (20)	0	10 (26)
Утомляемость	0	4 (25)	2 (50)	3 (30)	1 (25)	10 (26)
Рвота	2 (50)	4 (25)	1 (25)	3 (30)	0	10 (26)
Тошнота	0	5 (31)	2 (50)	2 (20)	0	9 (24)
Диарея	0	8 (50)	0	0	1 (25)	9 (24)
Гипонатриемия	2 (50)	5 (31)	0	1 (10)	0	8 (21)
Гипертензия	3 (75)	5 (31)	0	0	0	8 (21)
Снижение аппетита	2 (50)	4 (25)	0	2 (20)	0	8 (21)
Синусовая тахикардия	2 (50)	5 (31)	0	1 (10)	0	8 (21)
АЕ=неблагоприятное явление; irAE=связанное с иммунной системой неблагоприятное явление; Q2W=один раз в 2 недели; Q4W=один раз в 4 недели						

Предварительная эффективность

У 4 пациентов с дозой 240 мг Q2W (НМРЛ, рак желудка, тимомы и рак ободочной кишки с микросателлитной нестабильностью) и у 1 пациента с дозой 480 мг Q4W (рак желудка) был получен частичный ответ (PR). У пациента с тимомой наблюдался отсроченный ответ через 2 месяца после прекращения участия в исследовании из-за иммуноопосредованного гепатита. 18 (55%) пациентов с поддающимся оценке ответом достигли стабильного заболевания (SD) или лучшего результата на основании RECIST v1.1 (в **таблице 4** показан оцененный исследователем наилучший общий ответ).

Таблица 4

Пациенты, n (%)	Экспериментальная группа				Итого (N=33)
	80 мг Q2W (n=4)	240 мг Q2W (n=16)	460 мг Q2W (n=4)	480 мг Q4W (n=9)	
ORR (CR+PR)	0	4 (25)	0	1 (11)	5 (15)
Наилучший общий ответ					

CR	0	0	0	0	0
PR	0	4 (25)	0	1 (11)	5 (15)
SD	2 (50)	8 (50)	2 (50)	1 (11)	13 (39)
PD	2 (50)	4 (25)	2 (50)	6 (67)	14 (42)
Неизвестно	0	0	0	1 (11)	1 (3)

ORR=общая частота ответа; CR=полный ответ; PR=частичный ответ; SD=стабильное заболевание; PD=прогрессирующее заболевание; Q2W=один раз в 2 недели; Q4W=один раз в 4 недели.

Фармакокинетика и заполнение рецепторов

Концентрация JNJ-63723283 в сыворотке у получивших дозу пациентов соответствовала линейной и пропорциональной дозе ФК. В **таблице 5** показаны предварительные ФК параметры JNJ-63723283 у пациентов, получавших дозы 80 мг, 240 мг и 480 мг JNJ-63723283 после первой дозы. На **ФИГ. 1** показаны профили зависимости средней концентрации JNJ-63723283 в сыворотке от времени. Насыщенность рецепторов PD-1 на циркулирующих Т-клетках CD3⁺ наблюдалась после первой дозы и сохранялась в течение всего интервала дозирования при всех уровнях доз (в диапазоне от 80 мг до 480 мг) и всех частотах (в диапазоне от Q2W до Q4W). Процентное (%) насыщение рецепторов PD-1 на циркулирующих Т-клетках CD3⁺ показано на **ФИГ. 2**. Процентное (%) насыщение рецепторов PD-1 на циркулирующих Т-клетках CD3⁺ показано на **ФИГ. 3**.

Таблица 5

Уровень дозы	n	C _{max} (мкг/мл) Среднее (СО)	T _{max} (ч) Медианное значение (диапазон)	C _{min1} (мкг/мл) Среднее (СО)	AUC _{tau} ^c (мкг•ч/мл) Среднее (СО)
80 мг Q2W	4	24,6 (3,57)	2,0 (1,0-3,0)	6,08 (0,65)	3591 (156)
240 мг Q2W ^a	10 ^b	77,6 (18,4)	1,0 (1,0-3,0)	20,3 (5,2)	11516 (2643)
460 мг Q2W	4	151,2 (7,4)	2,0 (1,0-3,0)	49,9 (1,2)	24637 (4827)
480 мг Q4W ^d	9 ^e	171 (49,6)	3,0 (1,0-7,0)	30,1 (13,1)	40493 (14379)

^a Сводные данные по всем пациентам в части 1, получающим 240 мг Q2W.

^b n=9 для C_{min1} и AUC_{tau};

^c tau=336 ч для групп с дозами 80, 240 и 460 мг Q2W; tau=672 ч для группы с дозой 480 мг Q4W.

^d Сводные данные по всем пациентам в части 1, получающим 480 мг Q4W.

^e n=8 для C_{min1} и AUC_{tau}.

AUC_{tau}=площадь под кривой для 1 интервала дозирования; C_{max}=максимальная

сывороточная концентрация; $C_{\min 1}$ =минимальная концентрация в сыворотке после первой дозы; ΦK =фармакокинетика; Q2W=один раз в 2 недели; Q4W=один раз в 4 недели; CO=среднеквадратичное отклонение; T_{\max} =время до максимальной концентрации в сыворотке.

Функциональность Т-клеток у пациентов, получавших лечение

РВМС от пациентов, получавших лечение, демонстрировали почти максимальную Т-клеточную активацию в анализе *ex vivo* со стимуляцией стафилококковым энтеротоксином В (SEB) во всех исследуемых дозах и временных отметках. На **ФИГ. 4** показана Т-клеточная активация в ответ на SEB перед и через 2 часа после введения дозы 1 (Д1 - перед, Д1-2 ч), при последующем наблюдении после введения дозы 1 (Д1 - после), до введения дозы 2 (Д2 - перед), перед введением дозы 3 (Д3 - перед) и в конце лечения (ЕОТ) у пациентов, которые получали 240 мг Q2W или 480 мг Q4Q антитела.

Способы. Фармакодинамическую модуляцию JNJ-63723283 характеризовали путем оценки экспрессии IL-2 в качестве показателя Т-клеточной активации в пробах цельной крови, стимулированных *ex vivo* SEB (стафилококковый энтеротоксин В), до и после обработки. Вкратце, пробы крови разводили в соотношении 1 : 10 средой RPMI 1640 с последующей 4-дневной инкубацией с 100 нг/мл SEB и 10 мкг/мл JNJ-63723283 или изотипическим контролем, представляющим максимальный и эндогенный уровни экспрессии IL-2 соответственно. Впоследствии рассчитывали соотношение уровней экспрессии IL-2 между пробами крови, обработанными *ex vivo* изотипическим контролем и JNJ-63723283, для оценки степени модуляции PD, при этом соотношение, равное 1, указывает на максимальную активацию Т-клеток.

Выводы

JNJ-63723283 продемонстрировал профиль безопасности, сопоставимый с другими антителами к PD-1.

В фазе 2 оценивают RP2D 240 мг Q2W; RP2D можно вводить по альтернативной схеме 480 мг Q4W для обеспечения гибкости в различных клинических условиях.

Наблюдали предварительную противоопухолевую активность у пациентов с ранее леченными формами рака на поздней стадии, при этом 5 пациентов (15%) достигли PR и 13 пациентов (39%) достигли SD.

JNJ-63723283 показал линейную и дозопропорциональную ΦK в пределах оцененного диапазона доз.

JNJ-63723283 демонстрировал насыщаемое заполнение рецепторов (RO) PD-1 и повышенную Т-клеточную активность *ex-vivo* в анализах со стимуляцией SEB при всех уровнях доз и всех исследованных частотах дозирования.

Могут быть изучены дополнительные уровни доз и частоты дозирования.

Исследование продолжается для дополнительной оценки безопасности, ΦK и клинической активности JNJ-63723283.

Пример 3. Промежуточные результаты исследования JNJ-63723283 фазы 1/2 у

пациентов с формами рака на поздней стадии (NCT02908906)

На момент прекращения сбора клинических данных (4 декабря 2018 г.) 198 пациентов получали лечение 80 мг, 240 мг, 460 мг или 800 мг исследуемого лекарственного средства DP1 один раз в 2 недели (Q2W) или 480 мг исследуемого лекарственного средства DP2 один раз в 4 недели (Q4W) в части 1/2 исследования. Персональные данные пациентов и информация о заболевании на исходном уровне для части 1 и части 2 представлены в **таблице 6**.

Таблица 6

Общее число пациентов	HMP Л	Меланом а	Рак моче-вого пузыря	Почечнокле-точный рак	SCLC	MSI-H/dMMR	Рак желудка/пищевода	Проче е	Итого
(N)	35	50	4	2	11	47	16	33	198
Пол (М : Ж)	29 : 6	29 : 21	3 : 1	1 : 1	7 : 4	20 : 27	10 : 6	15 : 18	114 : 84
ECOG									
0	13	29	2	0	3	26	8	18	99
1	22	21	2	2	8	21	8	15	99
Число предше-ствующих схем									
0	0	13	0	0	0	0	0	0	13
1	18	12	1	1	5	2	3	5	47
2	12	15	2	0	4	20	6	8	67
≥ 3	5	10	1	1	2	25	7	20	71
Степень при скрининге									
Выс. ст. диф.	3	0	0	0	0	1	0	2	3
Ум. ст. диф.	2	0	0	0	0	15	1	2	18
Слабой ст. диф.	5	0	2	1	1	10	3	1	18
Прочее	0	2	0	0	0	2	2	1	7
Н/П	0	15	0	0	0	0	1	2	18
Неизвестно	25	33	2	1	10	19	9	25	99

Стадия при скрининге									
II								1	1
III	2	1			1				4
IV	33	42	4	2	10	43	15	26	142
IVA		2				0	1	3	6
IVB		5				4	0	3	12
PDL1									
Положительная	19	12							31
Отрицательная	12	31							43
Неизвестно	4	7							11
Продолжают лечение	15	22	0	1	1	22	1	5	67
Прекратил и лечение	20	28	4	1	10	25	15	28	131
Продолжительность лечения Медианное значение (дней)	127	198	55	303	51	85	56,5	71	103
Причина прекращения									
АЕ	2	3	0	0	0	5	0	2	12
Летальный исход	0	0	0	0	0	1	2	1	4
WD пациента (отказ пациента от участия)	0	0	0	0	0	1	0	1	2
PD	17	25	4	1	10	17	12	24	110
Прочее	1	0	0	0	0	1	1	0	3

В **таблице 7** показаны статус мутации, число и тип предшествующих вариантов терапии для пациентов с меланомой в части 2. В **таблице 8** показаны статус PD-L1, число и тип предшествующих вариантов терапии для пациентов с НМРЛ в части 2. В **таблице 9**

показаны состояние MSI (микросателлитная нестабильность) (результат исследования в центральной лаборатории) при КРР.

Таблица 7

Состояние мутации	
Мутация BRAF V600E: N (%)	20 (46,5%)
BRAF дикого типа: N (%)	18 (41,9%)
Число предшествующих вариантов терапии	
0	13 (26,0%)
1	12 (24,0%)
2	15 (30,0%)
≥ 3	10 (20,0%)
Типы предшествующих вариантов терапии	
Ипилимумаб: N (%)	19 (38%)
BRAF/MEK: N (%)	13 (26%)
Химиотерапия: N (%)	18 (36%)
Интерферон-альфа: N (%)	12 (24%)

Таблица 8

Статус PDL1	Число пациентов (процент пациентов)*
Положительная	19 (63,3%)
Отрицательная	11 (36,7%)
Число предшествующих вариантов терапии	
0	0
1	16 (53,3%)
2	11 (36,7%)
≥ 3	3 (10,0%)
Типы предшествующих вариантов терапии	
Ипилимумаб: N (%)	0
BRAF/MEK: N (%)	0
Химиотерапия: N (%)	29 (96,7%)
Интерферон-альфа: N (%)	0
* процентные доли выражены в виде процента пациентов с НМРЛ, включенных в часть 2	

Таблица 9

Состояние MSI (исследование в	Число пациентов (процент пациентов)*
--------------------------------------	---

центральной лаборатории)	
Аномальная (высокая)	19 (45,2%)
Нормальная	12 (28,6%)
Прочее	11 (26,2%)
* Процентные доли выражены в виде процента локально подтвержденных пациентов с КРР с высоким уровнем MSI/dMMR, включенных в часть 2.	

Безопасность

Самыми распространенными ТЕ-АЕ (возникшие в процессе лечения неблагоприятные явления) были астения (22,2%), утомляемость (19,2%), диарея (18,2%), одышка (18,2%), гипертермия (17,7%), снижение аппетита (16,7%), анемия (16,7%), тошнота (15,7%), боль в спине (14,1%), повышение АЛТ (12,6%), кашель (12,1%), рвота (11,6%), повышение АСТ (11,6%), боль в животе (10,1%), запор (10,1%).

Самыми распространенными ТЕ-АЕ степени 3-4 были анемия (6,6%), одышка (5,1%), плевральный выпот (2,5%), гипертермия (5,1%), гипонатриемия (3,0%), гиперамилаземия (2,5%), боль в животе (2,5%), кишечная непроходимость (2,5%), утомляемость (2,5%), общее ухудшение физического здоровья (2,5%), повышение АЛТ (3,0%), повышение АСТ (3,0%), повышение ГГТ (3,0%) и гипертензия (3,0%).

Почти у 50% пациентов наблюдались серьезные ТЕАЕ. Самыми распространенными ТЕ SAE являются одышка (5,1%), плевральный выпот (3,5%), кишечная непроходимость (3,5%), общее ухудшение физического здоровья (3,0%) и гипертермия (3,0%).

У 35,9% пациентов регистрировали связанные с иммунной системой неблагоприятные явления (irAE).

Связанные с инфузией реакции (IRR) отмечены у 14,1% всех пациентов и 13,6% пациентов, получающих дозу 240 мг Q2W. Все, кроме 2 IRR, представляли собой СТСАЕ степени 1/2. Лишь 1 пациент не завершил инфузию из-за IRR степени 3 (гипертензия).

В **таблице 10** приведены сводные данные по неблагоприятным явлениям, представленным в части 1/2. В **таблице 11** представлены неблагоприятные явления, возникающие у > 10% пациентов.

Таблица 10

	80 мг Q2W	240 мг Q2W	460 мг Q2W	480 мг Q4W		800 мг Q2W	Итого
				DP1	DP2		
Число пациентов	4	162	4	11	11	6	198
Все ТЕ-АЕ	4 (100,0%)	150 (92,6%)	4 (100,0%)	11 (100,0%)	10 (90,9%)	6 (100,0%)	185 (93,4%)
ТЕ-АЕ степени 3 или выше	2 (50,0%)	79 (48,8%)	2 (50,0%)	7 (63,6%)	5 (45,5%)	5 (83,3%)	100 (50,5%)
SAE	3	73	3 (75,0%)	6 (54,5%)	4	5 (83,3%)	94

	(75,0%)	(45,1%)			(36,4%)		(47,5%)
Смертельные TE-AE	0	0	0	0	0	1 (16,7%)	1 (0,5%)
irAE	1 (25,0%)	64 (39,5%)	1 (25,0%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	2 (33,3%)	71 (35,9%)
irAE степени 3 или выше	0	11 (6,8%)	0	0	0	2 (33,3%)	13 (6,6%)
IRR	0	22 (13,6%)	1 (25,0%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	3 (50,0%)	28 (14,1%)
IRR степени 3 или выше	0	1 (0,6%)	0	0	0	1 (16,7%)	2 (1,0%)
TE-AE: возникшие в процессе лечения неблагоприятные явления SAE: серьезное неблагоприятное явление irAE: связанные с иммунной системой TE-AE IRR: связанные с инфузией реакции							

Таблица 11

	80 мг N=4	240 мг N=162	460 мг N=4	480 мг Q4W		800 мг N=6	Итого N=198
				DP1, N=11	DP2, N=11		
Пациент с TEAE	4 (100,0%)	150 (92,6%)	4 (100,0%)	11 (100,0%))	10 (90,9%)	6 (100,0%)	185 (93,4%)
Предпочтительный термин*							
Астения	0	40 (24,7%)	1 (25,0%)	2 (18,2%)	0	1 (16,7%)	44 (22,2%)
Утомляемость	0	27 (16,7%)	2 (50,0%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	3 (50,0%)	38 (19,2%)
Диарея	0	32 (19,8%)	0	0	2 (18,2%)	2 (33,3%)	36 (18,2%)
Одышка	1 (25,0%)	31 (19,1%)	0	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (16,7%)	36 (18,2%)
Гипертермия	0	31 (19,1%)	0	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (16,7%)	35 (17,7%)
Снижение аппетита	2 (50,0%)	27 (16,7%)	0	2 (18,2%)	2 (18,2%)	0	33 (16,7%)
Анемия	0	26 (16,0%)	1 (25,0%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	2 (33,3%)	33 (16,7%)

Тошнота	0	25 (15,4%)	2 (50,0%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (16,7%)	31 (15,7%)
Боли в спине	0	22 (13,6%)	0	3 (27,3%)	2 (18,2%)	1 (16,7%)	28 (14,1%)
Повышение аланинаминотрансфераз ы	1 (25,0%)	22 (13,6%)	0	0	1 (9,1%)	1 (16,7%)	25 (12,6%)
Кашель	1 (25,0%)	22 (13,6%)	0	0	1 (9,1%)	0	24 (12,1%)
Рвота	2 (50,0%)	15 (9,3%)	1 (25,0%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	1 (16,7%)	23 (11,6%)
Повышение аспартатаминотрансфер азы	1 (25,0%)	19 (11,7%)	0	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (16,7%)	23 (11,6%)
Боль в животе	1 (25,0%)	14 (8,6%)	0	3 (27,3%)	0	2 (33,3%)	20 (10,1%)
Запор	0	11 (6,8%)	2 (50,0%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)	0	20 (10,1%)
* Возникает у > 10% пациентов, все получавшие лечение пациенты (N=198)							
TEAE: возникшие в процессе лечения неблагоприятные явления							

Предварительная эффективность, наблюдаемая у пациентов в части 2

140 пациентов с дозой 240 мг Q2W (НМРЛ, меланома и КРР с MSI-H/dMMR) могли быть оценены в отношении ответа на лечение на основании массива данных на 4 декабря 2018 г. 4 (2,9%) пациентов достигли полного ответа (CR) и 23 (16,4%) достигли частичного ответа (PR). 73 (52,1%) пациента с оцениваемым ответом достигли стабильного заболевания (SD) или лучшего результата на основании RECIST v1.1. Следующие ORR наблюдали в зависимости от гистологического подтипа: 37,5% при PDL1+≥50% НМРЛ, 32,6% при неувеальной меланоме и 12,5% при КРР с MSI-H/dMMR. У пациентов с подтвержденным в центральной лаборатории КРР с MSI-H ORR увеличивалась до 16,7%. (В **таблице 12** представлены оцененный исследователем наилучший общий ответ и соответствующие 80%-е доверительные интервалы.)

Таблица 12

Экспериментальная группа						
	НМРЛ (все	НМРЛ (PDL1+≥	Меланома	Меланома (за исключением	КРР	Все в части 2

	типы)	50%)		увальной)		
N	27	16	49	43	40	140
ORR: N (%)	7 (25,9%)	6 (37,5%)	14 (28,6%)	14 (32,6%)	5 (12,5%)	27 (19,3%)
80%-й ДИ	(15,1-39,7)	(21,0-56,5)	(20,1-38,4)	(23,1-43,4)	(6,2-22,0)	
Подтвержденная ORR	5 (18,5%)	4 (25%)	13 (26,5%)	13 (30,2%)	3 (7,5%)	22 (15,7%)
80%-й ДИ	(9,3-31,7)	(11,4-43,9)	(18,3-36,3)	(21,0-40,9)	(2,8-15,9)	
DCR (CR+PR+SD)	18 (66,7%)		32 (65,3%)	32 (74,4%)	19 (47,5%)	73 (52,1%)
80%-й ДИ	(52,5-78,8)		(55,2-74,4)		(36,4-58,8)	
Наилучший ответ						
CR	0		4 (8,2%)	4 (9,3%)	0 (0%)	4 (2,9%)
PR	7 (25,9%)		10 (20,4%)	10 (23,3%)	5 (12,5%)	23 (16,4%)
SD	11 (40,7%)		18 (36,7%)	18 (41,9%)	14 (35,0%)	46 (32,9%)
PD	9 (33,3%)		17 (34,7%)	11 (25,6%)	21 (52,5%)	67 (47,9%)
ORR=общая частота ответа; CR=полный ответ; PR=частичный ответ; SD=стабильное заболевание; PD=прогрессирующее заболевание; CI=доверительный интервал						

Выводы

JNJ-63723283 продемонстрировал профиль безопасности при иммуночувствительных формах рака на поздней стадии, сопоставимый с другими антителами к PD-1.

JNJ-63723283 показал линейную и дозопропорциональную ФК в пределах оцененного диапазона доз.

JNJ-63723283 демонстрировал насыщаемое заполнение рецепторов (RO) PD-1 и повышенную Т-клеточную активность ex-vivo в анализах со стимуляцией SEB при всех уровнях доз и всех исследованных частотах дозирования.

В фазе 2 оценивают RP2D 240 мг Q2W; RP2D можно вводить по альтернативной схеме 480 мг Q4W для обеспечения гибкости в различных клинических условиях.

Могут быть изучены дополнительные уровни доз, способы введения (подкожная инъекция) и частоты дозирования.

У пациентов с формами рака на поздней стадии была достигнута ORR, равная 19%;

при распределении по гистологическим подтипам наблюдаемые ORR составляли 37,5% при PDL1+ НМРЛ, 32,6% при неувеальной меланоме и 13% при КРР с MSI-H/dMMR.

Продолжается последующее наблюдение за когортой КРР с подтвержденным в центральной лаборатории MSI-H.

Исследование продолжается для дополнительной оценки безопасности, ФК и клинической активности JNJ-63723283 при RP2D 240 мг Q2W.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, у которого диагностирован рак, антитела-антагониста к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащего определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, в дозе от около 240 мг до около 480 мг.

2. Способ по п. 1, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

3. Способ по п. 2, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят

a) в дозе около 240 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель;

b) в дозе около 240 мг один раз каждые две недели;

c) в дозе около 240 мг один раз каждые три недели;

d) в дозе около 240 мг один раз каждые четыре недели;

e) в дозе около 240 мг один раз каждые пять недель;

f) в дозе около 240 мг один раз каждые шесть недель;

g) в дозе около 480 мг один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель;

h) в дозе около 480 мг один раз каждые две недели;

i) в дозе около 480 мг один раз каждые три недели;

j) в дозе около 480 мг один раз каждые четыре недели;

k) в дозе около 480 мг один раз каждые пять недель; или

l) в дозе около 480 мг один раз каждые шесть недель.

4. Способ по п. 3, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

5. Способ по п. 4, в котором солидная опухоль представляет собой солидную опухоль на поздней стадии.

6. Способ по п. 3, в котором рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), меланомы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака гастроэзофагеального соединения, рака пищевода, рака печени, колоректального рака (КРР), рака ободочной кишки, рака желчного пузыря, рака желчевыводящих путей, рака яичника, рака фаллопиевой трубы, рака шейки матки, перитонеального рака, рака эндометрия, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака печени, карциномы из клеток Меркеля, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы (PMBCL), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), множественной миеломы, глиобластомы, уротелиального рака, рака слюнных желез,

мезотелиомы, рака анального канала, рака предстательной железы, базальноклеточной карциномы и плоскоклеточного рака кожи (CSCC) на поздней стадии или любой их комбинации.

7. Способ по п. 6, в котором пациент ранее не получал лечения, воздействующего на ось PD-1.

8. Способ по п. 6, в котором пациент получал одно, два, три или более предшествующих терапевтических средств для лечения рака.

9. Способ по п. 8, в котором одно, два, три или более предшествующих терапевтических средств для лечения рака представляют собой антитело к CTLA4, ипилимумаб, ингибитор BRAF/MEK, химиотерапию или интерферон-альфа либо любую их комбинацию.

10. Способ по п. 8, в котором пациент является резистентным, рефрактерным или резистентным и рефрактерным по отношению к одному, двум, трем или более предшествующим терапевтическим средствам для лечения рака или любой их комбинации.

11. Способ по п. 10, в котором одно, два, три или более предшествующих терапевтических средств для лечения рака представляют собой антитело к CTLA4, ипилимумаб, ингибитор BRAF/MEK, химиотерапию или интерферон-альфа либо любую их комбинацию.

12. Способ по п. 6, в котором рак является PD-L1-положительным.

13. Способ по п. 12, в котором раковая опухоль имеет высокую экспрессию PD-L1.

14. Способ по п. 6, в котором экспрессия PD-L1 в раковой опухоли не определена.

15. Способ по п. 6, в котором раковая опухоль экспрессирует мутантный BRAF.

16. Способ по п. 15, в котором мутантный BRAF содержит мутацию V600E.

17. Способ по п. 6, в котором раковая опухоль экспрессирует BRAF дикого типа.

18. Способ по п. 6, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент

а) вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

б) вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

с) вводят или предлагают для введения в фармацевтической композиции, содержащей около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

д) предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего

от около 90 мг до около 240 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

е) предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 90 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

ф) предлагают для введения в качестве лиофилизированного состава, содержащего около 240 мг антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

19. Способ по п. 18, в котором лиофилизированный состав из d), е) и/или f) после разведения содержит около 30 мг/мл антитела-антагониста к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

20. Способ по п. 6, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии.

21. Способ по п. 6, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством подкожной инъекции.

22. Способ по п. 6, который обеспечивает общую частоту ответа (ORR) по меньшей мере около 15% в группе пациентов, у которых диагностирован рак.

23. Способ по п. 22, в котором ORR по меньшей мере около 15% достигается после медианной продолжительности лечения около 1 ½ месяца или более.

24. Способ по п. 22, который обеспечивает ORR по меньшей мере около 19% в группе пациентов, у которых диагностирован рак.

25. Способ по п. 6, в котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

26. Способ по п. 25, который обеспечивает ORR по меньшей мере около 30% в группе пациентов, у которых диагностирован НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1, или ORR по меньшей мере около 25% в группе пациентов, экспрессия PD-L1 в раковой опухоли которых не определена.

27. Способ по п. 26, который обеспечивает ORR по меньшей мере около 35% в группе пациентов, у которых диагностирован НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1.

28. Способ по п. 6, в котором рак представляет собой меланому.

29. Способ по п. 28, который обеспечивает ORR по меньшей мере около 25% в группе пациентов, у которых диагностирована меланома.

30. Способ по п. 29, в котором меланома представляет собой неувеальную меланому.

31. Способ по п. 30, который обеспечивает ORR по меньшей мере около 30% в группе пациентов, у которых диагностирована неувеальная меланома.

32. Способ по п. 6, в котором KPP представляет собой KPP с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или KPP с дефицитом системы репарации

ошибок спаривания (dMMR) либо их комбинацию.

33. Способ по п. 32, в котором KPP представляет собой KPP стадии II или KPP стадии III.

34. Способ по п. 6, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 8.

35. Способ по п. 34, в котором антитело-антагонист к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

36. Способ по п. 35, в котором антитело-антагонист к PD-1 содержит тяжелую цепь с SEQ ID NO: 9 и легкую цепь с SEQ ID NO: 10.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая

а) от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

б) около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

с) около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

д) лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

е) лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

ф) лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, в которой лиофилизированный состав из д), е) и/или ф) после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

39. Лекарственный препарат, содержащий

а) от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

б) около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

с) около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

д) лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

е) лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

f) лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

40. Лекарственный препарат по п. 39, в котором лиофилизированный состав из d), e) и/или f) после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

41. Лекарственный препарат, содержащий

a) от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

b) около 10 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

c) около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5;

d) лиофилизированный состав, содержащий от около 90 мг до около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов;

e) лиофилизированный состав, содержащий около 90 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов; или

f) лиофилизированный состав, содержащий около 240 мг цетрелимаба и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов,
для лечения рака.

42. Лекарственный препарат по п. 41, в котором лиофилизированный состав из d), e) и/или f) после разведения содержит около 30 мг/мл цетрелимаба, около 10 мМ гистидина, около 8,0% (масс./об.) сахарозы, около 0,04% (масс./об.) полисорбата-20 и около 20 мкг/мл ЭДТА при pH 6,5.

43. Лекарственный препарат по п. 41, причем рак представляет собой рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), меланому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, рак гастроэзофагеального соединения, рак пищевода, рак печени, колоректальный рак (КРР), рак ободочной кишки, рак желчного пузыря, рак желчевыводящих путей, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак шейки матки, перитонеальный рак, рак эндометрия, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак молочной железы, рак поджелудочной железы, почечноклеточную карциному, рак печени, карциному из клеток Меркеля, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBCL), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), множественную миелому, глиобластому, уротелиальный рак, рак слюнных желез, мезотелиому, рак анального канала, рак предстательной железы, базальноклеточную карциному и плоскоклеточный рак кожи (CSCC) на поздней стадии или любую их комбинацию.

44. Лекарственный препарат по п. 43, причем

a) НМРЛ представляет собой НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1;

b) KPP представляет собой KPP с MSI-N или KPP с dMMR; или

c) меланома представляет собой неувеальную меланому; или любая их комбинация.

45. Лекарственный препарат по п. 41, причем лекарственный препарат вводят

a) в дозе около 240 мг один раз в две недели;

b) в дозе около 480 мг один раз в четыре недели; или

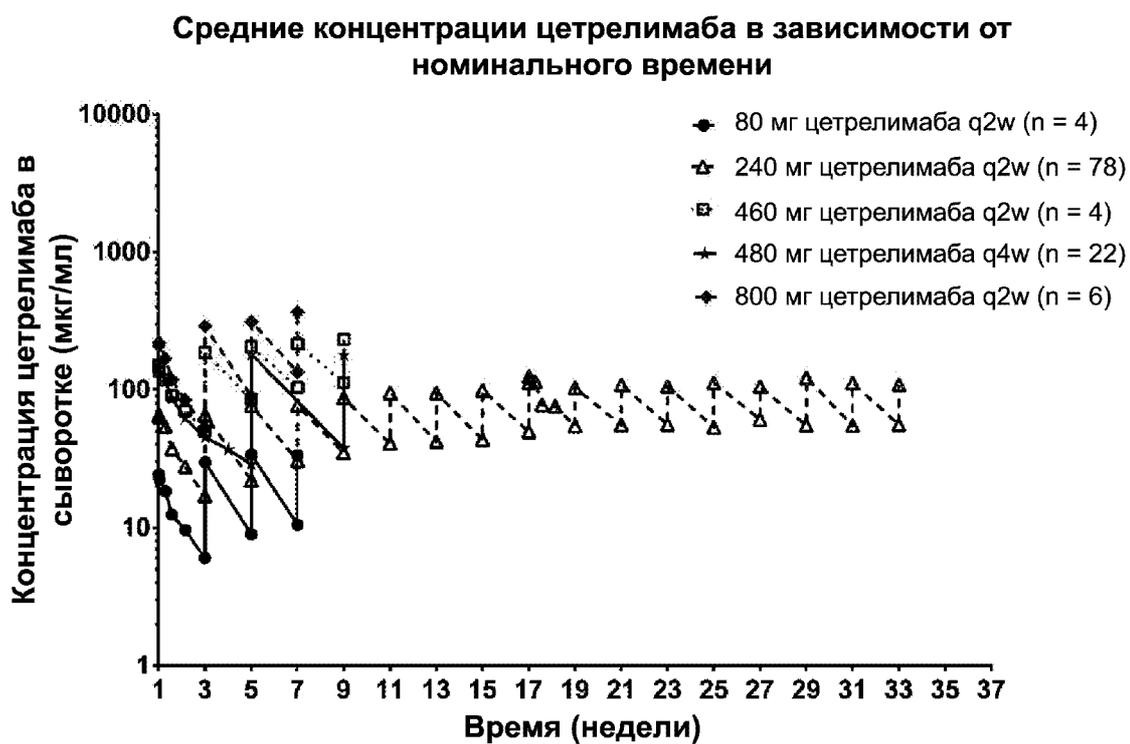
c) в качестве начальной дозы около 240 мг с последующим введением второй дозы около 480 мг через шесть недель после начальной дозы, а затем около 480 мг один раз в четыре недели; или

d) в качестве начальной дозы около 240 мг с последующим введением второй дозы около 480 мг через шесть недель после начальной дозы, а затем около 240 мг один раз в две недели.

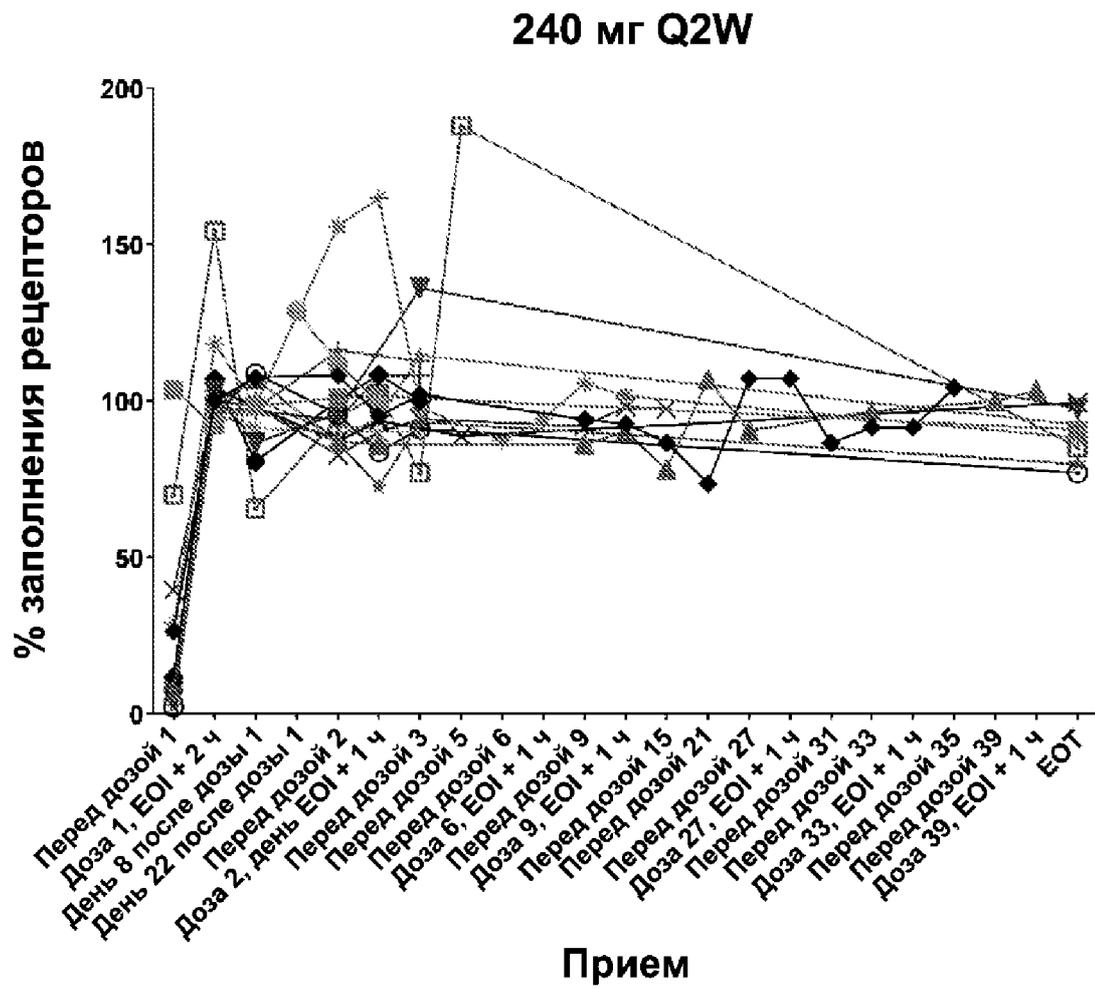
46. Лекарственный препарат по п. 41, который вводят путем внутривенного введения, или путем подкожного введения, или их комбинации.

По доверенности

ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3

