

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092043 (13) A1

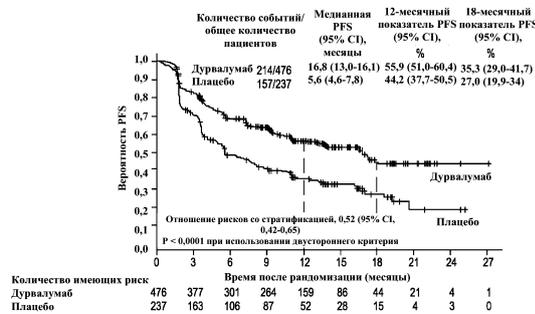
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.12.28(22) Дата подачи заявки  
2018.03.08(51) Int. Cl. *A61K 38/16* (2006.01)  
*A61K 38/17* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*C07K 16/18* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*C07K 16/30* (2006.01)

## (54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ

(86) PCT/US2018/021487  
(87) WO 2019/172909 2019.09.12  
(71) Заявитель:  
АстраЗенека АБ (SE)(72) Изобретатель:  
Мелилло Джованни, Баллас Марк  
(US), Доведи Саймон, Стюарт Росс  
(GB)(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты способы лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) на поздней стадии (например, клинической стадии III или IV) с помощью антитела, которое ингибирует активность PD-1/PD-L1 у пациента, у которого идентифицировано отсутствие прогрессирования после радикальной химиолучевой терапии.



A1

202092043

202092043

A1

## КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0001]** Примерно у одной трети пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) на момент постановки диагноза имеется местнораспространенное заболевание на стадии III. Стандартом оказания медицинской помощи для пациентов с хорошим общим состоянием (PS) и неоперабельным NSCLC на стадии III является двухкомпонентная химиотерапия с использованием платины, проводимая одновременно с лучевой терапией. Однако медианная выживаемость без прогрессирования (PFS) при одновременном проведении химиолучевой терапии (сCRT) в этой популяции составляет ~ 8 месяцев, и только 15% пациентов остаются в живых через 5 лет. Кроме того, за многие годы в этой клинической ситуации не было достигнуто значительного прогресса. Таким образом, остается значительная неудовлетворенная потребность в новых терапевтических подходах для увеличения выживаемости пациентов после прохождения сCRT.

**[0002]** Лиганд 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1) на опухолевых и миелоидных клетках в микроокружении опухоли связывается с белком PD-1, являющимся контрольной точкой иммунного ответа, на активированных Т-клетках, ингибируя их активность. Дурвалумаб представляет собой избирательное высокоаффинное моноклональное антитело IgG1 человека, которое блокирует связывание PD-L1 с PD-1 и CD80, позволяя Т-клеткам распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Дурвалумаб продемонстрировал обнадеживающую противоопухолевую активность в клиническом исследовании ранней фазы в отношении нескольких различных запущенных солидных опухолей и был одобрен для лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы после терапии с использованием платины.

**[0003]** Удовлетворяя потребность в улучшенных методах клинического контроля форм рака на поздней стадии, настоящее изобретение предусматривает способы, включающие введение дурвалумаба пациентам с местнораспространенным неоперабельным NSCLC на поздней стадии, а также пациентам, у которых не наблюдалось прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии (сCRT). Как раскрыто в данном документе, эти способы обеспечивают значительный и неожиданный прогресс по сравнению с действующими стандартами оказания медицинской помощи для пациентов с

местнораспространенным неоперабельным NSCLC на поздней стадии, у которых не наблюдался ответ на химиолучевую терапию (сCRT).

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0004]** Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) на поздней стадии (например, клинической стадии III или IV) с помощью антитела, которое ингибирует активность PD-1/PD-L1 у пациента, у которого идентифицировано отсутствие прогрессирования после радикальной химиолучевой терапии.

**[0005]** В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациента с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0006]** В другом аспекте способ обеспечивает увеличение PFS на по меньшей мере пять месяцев по сравнению с плацебо. В дополнительных аспектах способ обеспечивает увеличение PFS на по меньшей мере 13 месяцев по сравнению с плацебо.

**[0007]** В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ увеличения общей частоты ответа (ORR) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0008]** В некоторых аспектах способ обеспечивает увеличение ORR на 12% по сравнению с плацебо.

**[0009]** В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ увеличения времени до наступления смерти или метастазирования (TTDM) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0010]** В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не

наблюдалось прогрессирующее после радикальной химиолучевой терапии. В некоторых аспектах более низкая частота возникновения метастазирования может наблюдаться в лимфатических узлах, головном мозге, легких, печени, надпочечниках, костях, области живота, желчевыводящих путях, молочной железе, грудной клетке, почках, яичниках, поджелудочной железе, перикарде, перитонеальной жидкости, брюшной полости, забрюшинном пространстве, коже, селезенке и/или матке. В некоторых аспектах более низкая частота возникновения метастазирования может наблюдаться в лимфатических узлах, головном мозге, легких, печени, надпочечниках и/или костях.

**[0011]** В связанном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования в головном мозге у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирующее после радикальной химиолучевой терапии.

**[0012]** В некоторых аспектах способ обеспечивает снижение частоты возникновения метастазирования или снижение частоты возникновения метастазирования, составляющее от по меньшей мере приблизительно 20% до приблизительно 50% по сравнению с плацебо. В некоторых аспектах способ обеспечивает уменьшение показателей частоты возникновения метастазирования или метастазирования в головном мозге в течение по меньшей мере пяти месяцев по сравнению с плацебо.

**[0013]** В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения пациента с местнораспространенным неоперабельным NSCLC на стадии III, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где у пациента не наблюдалось прогрессирующее после радикальной химиолучевой терапии.

**[0014]** В определенных аспектах любого из вышеуказанных аспектов химиолучевая терапия включает применение терапевтического средства на основе платины. В некоторых аспектах терапевтическое средство на основе платины может быть выбрано из цисплатина или карбоплатина или комбинации цисплатина и карбоплатина.

**[0015]** В некоторых аспектах любого из вышеуказанных аспектов антитело к PD-L1 человека включает в себя дурвалумаб (IMFINZI®), авелумаб (BAVENCIO®) или атезолизумаб (TECENTRIQ®). В дополнительных аспектах антитело к PD-L1 человека включает в себя дурвалумаб. В определенных аспектах антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В дополнительных аспектах антитело к PD-L1 человека содержит последовательности CDR переменной области тяжелой и легкой цепей, где CDR1 VH имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; CDR2 VH имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; CDR3 VH имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; CDR1 VL имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; CDR2 VL имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

**[0016]** В определенных аспектах любого из вышеуказанных аспектов лечение включает введение антитела к PD-L1 человека внутривенно один раз в 2 недели в дозе 10 мг/кг.

**[0017]** В определенных аспектах любого из вышеуказанных аспектов у пациента могут экспрессироваться гены (т. е. может иметься фенотип), ассоциированные с терапевтическим ответом на терапию, включающую применение антитела к PD-L1 человека. В некоторых аспектах пациент является (+) по PD-L1. В других аспектах пациент является (-) по PD-L1. В некоторых аспектах пациент является (+) по мутации EGFR. В других аспектах пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип. В некоторых аспектах у пациента может экспрессироваться любая комбинация фенотипов PD-L1 и мутации EGFR.

**[0018]** В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0019]** В определенных аспектах данного аспекта химиолучевая терапия включает применение терапевтического средства на основе платины. В некоторых аспектах терапевтическое средство на основе платины может быть выбрано из цисплатина или карбоплатина или комбинации цисплатина и карбоплатина.

**[0020]** В некоторых аспектах данного аспекта антитело к PD-1 человека включает в себя ниволумаб (OPDIVO®) или пембролизумаб (KEYTRUDA®).

**[0021]** В некоторых аспектах способ обеспечивает увеличение PFS на по меньшей мере пять месяцев по сравнению с плацебо. В некоторых аспектах способ обеспечивает увеличение PFS на по меньшей мере тринадцать месяцев по сравнению с плацебо.

**[0022]** В определенных аспектах данного аспекта у пациента могут экспрессироваться гены (т. е. может иметься фенотип), ассоциированные с терапевтическим ответом на терапию, включающую применение антитела к PD-1 человека. В некоторых аспектах пациент является (+) по PD-L1. В других аспектах пациент является (-) по PD-L1. В некоторых аспектах пациент является (+) по мутации EGFR. В других аспектах пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип. В некоторых аспектах у пациента может экспрессироваться любая комбинация фенотипов PD-L1 и мутации EGFR.

**[0023]** В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии. В некоторых аспектах более низкая частота возникновения метастазирования может наблюдаться в лимфатических узлах, головном мозге, легких, печени, надпочечниках, костях, области живота, желчевыводящих путях, молочной железе, грудной клетке, почках, яичниках, поджелудочной железе, перикарде, перитонеальной жидкости, брюшной полости, забрюшинном пространстве, коже, селезенке и/или матке. В некоторых аспектах более низкая частота возникновения метастазирования может наблюдаться в лимфатических узлах, головном мозге, легких, печени, надпочечниках и/или костях.

**[0024]** В связанном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования в головном мозге у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0025]** В некоторых аспектах способ обеспечивает снижение частоты возникновения метастазирования или снижение частоты возникновения метастазирования, составляющее от по меньшей мере приблизительно 20% до приблизительно 50% по сравнению с плацебо. В некоторых аспектах способ обеспечивает уменьшение показателей частоты возникновения метастазирования или метастазирования в головном мозге в течение по меньшей мере пяти месяцев по сравнению с плацебо.

[0026] В определенных аспектах этих связанных аспектов у пациента могут экспрессироваться гены (т.е. может иметься фенотип), ассоциированные с терапевтическим ответом на терапию, включающую применение антитела к PD-L1 человека. В некоторых аспектах пациент является (+) по PD-L1. В других аспектах пациент является (-) по PD-L1. В некоторых аспектах пациент является (+) по мутации EGFR. В других аспектах пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип. В некоторых аспектах у пациента может экспрессироваться любая комбинация фенотипов PD-L1 и мутации EGFR.

[0027] В различных аспектах вышеуказанных аспектов лечение может включать введение по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах введение повторяют приблизительно один раз в 14 дней в течение периода до 52 недель.

[0028] Другие признаки, аспекты и преимущества, предусмотренные в настоящем изобретении, будут очевидны из подробного описания, приведенного ниже.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0029] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Следующие литературные источники обеспечивают специалиста в данной области общим определением многих терминов, используемых в настоящем изобретении: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иначе.

[0030] В настоящем изобретении термины "содержит", "содержащий", "состоящий" и "имеющий" и т.п. могут иметь значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и могут означать "включает", "включающий" и т.п.; аналогичным образом, термин "состоящий фактически из" или "состоит фактически" имеет значение, приписываемое ему в патентном законодательстве США, при этом данный термин является открытым, допускающим наличие не только того, что упоминается, при условии, что основные или новые характеристики того, что упоминается, не изменяются благодаря

наличию не только того, что упоминается, но исключает аспекты из предшествующего уровня техники.

**[0031]** Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "или" понимают как включающий. Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемые в данном документе формы единственного числа понимают как означающие единственное или множественное число.

**[0032]** Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "приблизительно" понимают как нахождение в пределах диапазона допустимой погрешности для данной области техники, например, в пределах 2 стандартных отклонений среднего. Термин "приблизительно" можно понимать как нахождение в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, или 0,01% от указанного значения. Если иное не очевидно из контекста, все числовые значения, представленные в данном документе, модифицированы с помощью термина "приблизительно".

**[0033]** Изложение перечня химических групп в любом определении переменной в данном документе включает определения такой переменной в качестве любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Изложение аспекта переменной или аспекта в данном документе включает такой аспект в качестве любого отдельного аспекта или в комбинации с любыми другими аспектами или их частями.

**[0034]** Любые композиции или способы, предусмотренные в данном документе, можно использовать в комбинации с одной или несколькими из любых других композиций и способов, предусмотренных в данном документе.

**[0035]** Диапазоны, представленные в данном документе, понимают как сокращенную запись всех значений в пределах данного диапазона. Например, диапазон 1-50 понимают как включающий любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, или 50.

**[0036]** Под "антителом к PD-L1" подразумевается антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые избирательно связывают полипептид PD-L1. Иллюстративные антитела к PD-L1 описаны, например, в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых аспектах дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб и дурвалумаб представляют собой иллюстративное антитело к PD-L1. В дополнительных аспектах дурвалумаб представляет собой иллюстративное антитело к PD-L1.

**[0037]** Под "антителом к PD-1" подразумевается антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые избирательно связывают полипептид PD-1. В некоторых аспектах ниволумаб или пембролизумаб представляют собой иллюстративное антитело к PD-1.

**[0038]** "Полный ответ" (CR) относится к исчезновению всех очагов, независимо от того, поддаются ли они измерению, и отсутствию новых очагов. Подтверждение можно получить с помощью повторной последующей оценки не ранее чем через четыре недели после даты первого документального подтверждения. Новые не поддающиеся измерению очаги исключают CR.

**[0039]** "Частичный ответ" (PR) относится к уменьшению опухолевой нагрузки на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем. Подтверждение можно получить с помощью последующей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после даты первого документального подтверждения.

**[0040]** "Прогрессирование заболевания" (PD) относится к увеличению опухолевой массы на  $\geq 25\%$  по сравнению с минимальной зарегистрированной (наиболее низким уровнем). Подтверждение можно получить с помощью последующей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после даты первого документального подтверждения. Новые не поддающиеся измерению очаги не определяют PD.

**[0041]** "Стабилизация заболевания" (SD) относится к случаю несоответствия критериям CR, PR или PD. SD указывает на то, что не может быть установлено уменьшение опухолевой нагрузки на 50% по сравнению с исходным уровнем и не может быть установлено увеличение на 25% по сравнению с наиболее низким уровнем.

**[0042]** Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) может относиться к любому из трех основных подтипов NSCLC: плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и крупноклеточная (недифференцированная) карцинома. Другие подтипы включают в себя железисто-плоскоклеточную карциному и саркоматоидную карциному.

**[0043]** Упомянутый в данном документе термин "PD-L1" может относиться к полипептидным или полинуклеотидным последовательностям или их фрагментам, характеризующимся по меньшей мере приблизительно 85%, 95% или 100% идентичностью последовательности по отношению к последовательностям PD-L1. PD-L1 также упоминается в уровне техники как B7-H1. В некоторых аспектах полипептид PD-L1 или его фрагмент характеризуется по меньшей мере приблизительно 85%, 95% или 100% идентичностью последовательности по отношению к последовательности с № доступа в NCBI NP\_001254635 и обладает активностью связывания с PD-1 и CD80.

**Последовательность полипептида PD-L1**

№ доступа в NCBI NP\_001254635

1 mrifavfifm tywhllnapy nkinqrlvv dpvtsehelt cqaegypkae viwtssdhqv  
 61 lsgkttttns kreeklnvt stlrntttt eifuctfrrl dpeenhtael vipelplahp  
 121 pnerthlvil gailclgva ltfifrlrkg rmmdvkkcgi qdtnskkqsd thleet

**[0044]** В некоторых аспектах термин "молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая PD-L1" включает полинуклеотид, кодирующий полипептид PD-L1. Иллюстративная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей PD-L1, представлена под № доступа в NCBI NM\_001267706.

**Последовательность нуклеиновой кислоты PD-L1**

№ доступа в NCBI NM\_001267706, мРНК

1 ggcgcaacgc tgagcagctg gcgctcccg cgcggcccca gttctgcgca gcttcccag  
 61 gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgct gcagggcatt ccagaaagat gaggatatt  
 121 gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgtgaacg cccatacaa caaatcaac  
 181 caaagaattt tggttgga tccagtcacc tctgaacatg aactgacatg tcaggctgag  
 241 ggctaccca aggccgaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtcct gagtggtaag  
 301 accaccacca ccaattcaa gagagaggag aagctttca atgtgaccag cacactgaga  
 361 atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcacttta ggagattaga tctgaggaa  
 421 aaccatacag ctgaattggt catcccagaa ctaccttgg cacatcctcc aatgaaagg  
 481 actcactgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcatc  
 541 ttccgttaa gaaaaggag aatgatggat gtgaaaaat gtggcatcca agatacaaac  
 601 tcaaagaagc aaagtgatac acatttgag gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat  
 661 cttcaagcag ggattctca cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga  
 721 ggaaggaatg ggcccgtgg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggccca agcactgaaa  
 781 atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaaa caggagcct  
 841 ggaggagac cttgatact tcaaatgcct gaggggctca tcgacgcctg tgacaggag  
 901 aaaggatact tctgaacaag gagcctcaa gcaaatcacc cattgctcat cctaggaaga  
 961 cgggttgaga atccctaatt tgagggtcag ttctgcaga agtgccttt gcctccactc  
 1021 aatgcctcaa tttgtttct gcatgactga gactctcagt gttggaacgg gacagtatt  
 1081 atgtatgagt ttttctatt tttttgagt ctgtgaggtc ttctgtcat gtgagtgtgg  
 1141 ttgtgaatga tttctttga agatatattg tagtagatgt tacaattttg tcgccaact

1201 aaactgctg ctaaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtattt gtaaggtgct  
1261 tggctcctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca  
1321 taggatgtca cctttatfta acccattaat actctggttg acctaactft attctcagac  
1381 ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgtccatt taaatatcag cttfacaatt atgtggtagc  
1441 ctacacacat aatctcattt catcgtgta accaccctgt tgtgataacc actattattt  
1501 taccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgcccaaac cagtaaatag  
1561 cagacctcag actgccacc actgtccttt tataatacaa ttacagcta tattttactt  
1621 taagcaatc tttattca aaaccattt taaagtccc ttgcaatc aatcgtgtg  
1681 ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaaagtacc tgcctcaag gagctcatag  
1741 tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata  
1801 aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg  
1861 gtctgggacg gttggatata cttaaacatc ttaataatca gagtaatttt cattfaca  
1921 gagaggtcgg tacttaaaat aaccctgaaa aataacactg gaattccttt tctagcatta  
1981 tatttattcc tgattgcct ttgcatata atctaagtct tgtttatata gtgtctggtg  
2041 ttgtttaaca gttctgtctt ttctattfaa atgccactaa attftaaatt catacctttc  
2101 catgattcaa aattcaaaag atcccatggg agatggttgg aaaatctcca cttcctcctc  
2161 caagccattc aagtttctt tccagaagca actgctactg ctttcattc atatgttctt  
2221 ctaaagatag tctacattg gaaatgtat taaaagcac gtattttaa aattttttc  
2281 ctaaatagta acacattgta tgtctgctgt gtactttgct attttattt attttagtgt  
2341 ttcttatata gcagatggaa tgaattgaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt  
2401 tgtttctaag ttatctttcc catagctttt cattatcttt catatgatcc agtatatgtt  
2461 aatatgtcc tacatataca tttagacaac caccattgt taagtattg ctctaggaca  
2521 gagtttgat ttgttatgt ttgctcaaaa ggagacccat gggctctcca ggggtgactg  
2581 agtcaatcta gtccataaaa gcaatcttatt tattaactct gtatgacaga atcatgtctg  
2641 gaactttgt tttctgctt ctgtcaagta taaactcac ttgatgctg tacttgcaaa  
2701 atcacatttt ctttctggaa attccggcag tgtacctga ctgctagcta ccctgtgcca  
2761 gaaaagcctc atcggttgt ctgaaccct tgaatgccac cagctgtcat cactacacag  
2821 cctcctaag aggttctg gaggtttcga gattcagatg cctgggaga tcccagagtt  
2881 tctttccct cttggccata ttctggtgtc aatgacaagg agtacctgg cttgcccaca  
2941 tgtcaaggct gaagaacag tgtctccaac agagctcctt gtgttatctg tttgtacatg  
3001 tgcatttga cagtaattgg tgtgacagtg ttctttgtgt gaattacagg caagaattgt  
3061 ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tctaactcc tcttgtggt  
3121 gttggattg taaggcactt tatcccttt gtctcatgtt tcatcgtaaa tggcataggc  
3181 agagatgata ctaattctg catttgattg tcaactttg tacctgcatt aatttaata

3241 aatattctta tttatttgt tacttggtac accagcatgt ccattttctt gtttatttg

3301 tgtttaataa aatgttcagt ttaacatccc agtggagaaa gttaaaaaa

**[0045]** Белок 1 запрограммированной гибели клеток ("PD-1") представляет собой мембранный белок I типа размером примерно 31 кДа, являющийся представителем обширного семейства регуляторов Т-клеток CD28/CTLA4 (см. Ishida, Y. et al. (1992) "Induced Expression Of PD-1, A Novel Member Of The Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death", *EMBO J.* 11: 3887-3895).

**[0046]** PD-1 экспрессируется на активированных Т-клетках, В-клетках и моноцитах (Agata, Y. et al. (1996) "Expression Of The PD-1 Antigen On The Surface Of Stimulated Mouse T And B Lymphocytes", *Int. Immunol.* 8(5):765-772; Yamazaki, T. et al. (2002) "Expression Of Programmed Death 1 Ligands By Murine T Cells And APC", *J. Immunol.* 169:5538-5545) и на низких уровнях на естественных Т-клетках-киллерах (NK) (Nishimura, H. et al. (2000) "Facilitation of Beta Selection and Modification of Positive Selection in the Thymus of PD-1-Deficient Mice", *J. Exp. Med.* 191: 891-898; Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity", *Semin. Cancer Biol.* 17(4):288-298). PD-1 представляет собой рецептор, отвечающий за деактивацию иммунной системы после активации посредством связывания PD-L1 или PD-L2 (Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity", *Semin. Cancer Biol.* 17(4):288-298), и функционирует в качестве индуктора гибели клеток (Ishida, Y. et al. (1992) "Induced Expression of PD-1, A Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death", *EMBO J.* 11: 3887-3895; Subudhi, S.K. et al. (2005) "The Balance Of Immune Responses: Costimulation Verse Coinhibition", *J. Molec. Med.* 83: 193-202) (Lazar-Molnar, E. et al. (2008) "Crystal Structure of the Complex Between Programmed Death-1 (PD-1) And Its Ligand PD-L2", *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 105(30): 10483-10488). Этот процесс используется во многих опухолях посредством сверхэкспрессии PD-L1, что приводит к подавлению иммунного ответа.

**[0047]** PD-1 является хорошо валидированной мишенью для иммуноопосредованной терапии в онкологии с положительными результатами клинических испытаний при лечении, среди прочего, меланомы и форм немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). Антагонистическое ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 усиливает активацию Т-клеток, повышая степень распознавания и элиминации опухолевых клеток иммунной системой хозяина. Было предложено применение антител к PD-1 для лечения инфекций и опухолей и положительного модулирования адаптивного иммунного ответа.

**[0048]** Термин "антитело", используемый в настоящем изобретении, относится к иммуноглобулину или его фрагменту или производному и охватывает любой полипептид, содержащий антигенсвязывающий участок, независимо от того, получен ли он *in vitro* или *in vivo*. Данный термин включает без ограничения поликлональные, моноклональные, моноспецифические, полиспецифические, неспецифические, гуманизированные, одноцепочечные, химерные, синтетические, рекомбинантные, гибридные, мутантные и привитые антитела. Для целей настоящего изобретения термин "антитело", если он в других случаях не модифицирован термином "интактное", как в случае "интактных антител", также включает фрагменты антител, такие как Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, Fd, dAb и другие фрагменты антител, которые сохраняют антигенсвязывающую функцию, т. е. способность специфично связывать PD-L1. Как правило, такие фрагменты будут содержать антигенсвязывающий домен.

**[0049]** Термины "антигенсвязывающий домен", "антигенсвязывающий фрагмент" и "связывающий фрагмент" относятся к части молекулы антитела, которая содержит аминокислоты, отвечающие за специфичное связывание между антителом и антигеном. В тех случаях, когда антиген является крупным, антигенсвязывающий домен может связываться только с частью антигена. Часть молекулы антигена, которая отвечает за специфичные взаимодействия с антигенсвязывающим доменом, называется "эпитопом" или "антигенной детерминантой". Антигенсвязывающий домен, как правило, содержит переменную область легкой цепи антитела (V<sub>L</sub>) и переменную область тяжелой цепи антитела (V<sub>H</sub>), однако он не обязательно должен содержать их обе. Например, так называемый Fd-фрагмент антитела состоит только из V<sub>H</sub>-домена, однако по-прежнему сохраняет некоторую антигенсвязывающую функцию интактного антитела.

**[0050]** Связывающие фрагменты антитела получают с помощью методик рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных антител. Связывающие фрагменты включают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv и одноцепочечные антитела. Понимают, что у антитела, отличного от "биспецифического" или "бифункционального" антитела, все из его связывающих участков являются идентичными. Расщепление антител ферментом папаином приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, известных также как "Fab"-фрагменты, и "Fc"-фрагмента, не обладающего антигенсвязывающей активностью, но обладающего способностью к кристаллизации. Расщепление антител ферментом пепсином приводит к образованию F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента, в котором два плеча молекулы антитела остаются соединенными и содержат два антигенсвязывающих участка. F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент обладает

способностью к перекрестному связыванию антигена. При использовании в данном документе "Fv" относится к минимальному фрагменту антитела, в котором сохраняются как антигенраспознающий, так и антигенсвязывающий участки. При использовании в данном документе "Fab" относится к фрагменту антитела, который содержит константный домен легкой цепи и CH1-домен тяжелой цепи.

**[0051]** Термин "mAb" относится к моноклональному антителу. Антитела по настоящему изобретению включают без ограничений полные нативные антитела, биспецифические антитела; химерные антитела; Fab, Fab', одноцепочечные фрагменты на основе V-областей (scFv), слитые полипептиды и нестандартные антитела.

**[0052]** Термины "выделенный", "очищенный" или "биологически чистый" относятся к материалу, который в различной степени не содержит компоненты, обычно сопутствующие ему, как обнаруживается в его нативном состоянии. "Выделение" означает степень отделения от источника происхождения или окружения. "Очистка" означает степень отделения, более высокую, чем при выделении. "Очищенный" или "биологически чистый" белок в достаточной мере не содержит другие материалы, так что какие-либо примеси существенно не влияют на биологические свойства белка и не вызывают другие неблагоприятные последствия.

**[0053]** Под "специфично связывающимся" подразумевается соединение (например, антитело), которое распознает молекулу (например, полипептид) и связывается с ней, но которое практически не распознает другие молекулы и не связывается с ними в образце, например, в биологическом образце. Например, две молекулы, которые специфично связываются, образуют комплекс, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Специфичное связывание характеризуется высокой аффинностью и емкостью от низкой до умеренной в отличие от неспецифичного связывания, которое обычно характеризуется низкой аффинностью и емкостью от умеренной до высокой. Как правило, связывание считается специфичным, если константа аффинности  $K_A$  превышает  $10^6 \text{ M}^{-1}$  или, более предпочтительно, превышает  $10^8 \text{ M}^{-1}$ . При необходимости неспецифичное связывание можно уменьшить без существенного влияния на специфичное связывание путем изменения условий связывания. Соответствующие условия связывания, такие как концентрация антител, ионная сила раствора, температура, допустимое время связывания, концентрация блокирующего средства (например, сывороточного альбумина, казеина молока) и т. д., могут быть оптимизированы специалистом в данной области с применением обычных методик.

**[0054]** Обычно используемые в данном документе термины "лечить", "проводить лечение", "лечение" и т. п. относятся к снижению, уменьшению интенсивности или замедлению прогрессирования нарушения или заболевания и/или симптомов, ассоциированных с нарушением или заболеванием. Будет понятно, что при осуществлении лечения нарушения, заболевания или состояния не требуется, чтобы такое нарушение, заболевание или состояние или ассоциированные с ними симптомы полностью устранялись, хотя это и не исключается. В конкретных аспектах и аспектах, относящихся к NSCLC, "лечить", "проводить лечение", "лечение" может относиться к достижению любой из первичных или вторичных конечных точек клинического исследования или их комбинации.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

**[0055]** На **фигуре 1** представлен статистический анализ, демонстрирующий выживаемость без прогрессирования (PFS) в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением, определяемую с помощью независимой централизованной оценки в слепом режиме (BICR). Показаны кривые Каплана-Мейера для PFS (определяемой в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST v1.1) и оцениваемой с помощью BICR) у пациентов, получающих дурвалумаб или плацебо. Общее количество событий/общее количество пациентов составляет 214/476 (дурвалумаб) и 157/237 (плацебо); медианная PFS составляет 16,8 месяца (13,0-18,1, 95% CI (дурвалумаб)) и 5,6 месяца (4,6-7,8, 95% CI (плацебо)); 12-месячный показатель PFS составляет 55,9% (51,0-60,4%, 95% CI (дурвалумаб)) и 44,2% (37,7-50,5%, 95% CI (плацебо)); и 18-месячный показатель PFS составляет 35,3% (29,0-41,7%, 95% CI (дурвалумаб)) и 27,0% (19,9-34,5%, 95% CI (плацебо)). Символами указаны цензурированные наблюдения. Популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением, включала всех пациентов, прошедших рандомизацию.

**[0056]** На **фигуре 2** отображен анализ прогностических факторов PFS (определяемой в соответствии с RECIST v.1.1) в подгруппах популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением (оцениваемой с помощью BICR). Отношение рисков и 95% CI не рассчитываются, если на уровне подгруппы наблюдалось менее 20 событий. CR означает полный ответ; EGFR означает рецептор эпидермального фактора роста; PD-L1 означает лиганд 1 белка запрограммированной гибели клеток; PR означает частичный ответ; SD означает стабилизацию заболевания; WHO означает Всемирную организацию здравоохранения.

**[0057]** На **фигуре 3** отображена блок-схема CONSORT для данных, полученных в ходе клинического испытания. <sup>†</sup>Четыре пациента (3 из группы, получавшей дурвалумаб, и 1 из группы, получавшей плацебо) были рандомизированы, но не получали лечения из-за решения пациента ( $n = 2$ ), нейтропении ( $n = 1$ ) и усугубления хронического обструктивного заболевания легких ( $n = 1$ ). <sup>‡</sup>Пациенты, завершившие 12-месячное лечение, сообщали о прохождении максимального цикла иммунотерапии в электронной индивидуальной регистрационной карте (eCRF). <sup>¶</sup>Два пациента, рандомизированных для получения плацебо, получали одну дозу дурвалумаба и были включены в выборку для анализа безопасности.

**[0058]** На **фигуре 4** отображен анализ дополнительных факторов PFS (определяемой в соответствии с RECIST v.1.1) в подгруппах популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением (оцениваемой с помощью BICR). Отношение рисков и 95% CI не рассчитываются, если на уровне подгруппы наблюдается менее 20 событий.

**[0059]** На **фигуре 5** отображена частота возникновения новых очагов согласно BICR (ITT), при этом может быть включено более одного нового очага поражения. "Другое" включает очаги в стенке брюшной полости, желчевыводящих путях, молочной железе, стенке грудной клетки, почках, яичниках, поджелудочной железе, перикарде, перитонеальной жидкости, брюшной полости, забрюшинном пространстве, коже, селезенке, матке и других органах (не уточненных).

**[0060]** На **фигуре 6** отображен статистический анализ времени до наступления смерти или отдаленного метастазирования (TDDM) в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением. Вероятность смерти или отдаленного метастазирования ассоциирована с медианным TDDM, составляющим 23,2 месяца (23,2-NR, 95% CI) для дурвалумаба и 14,6 месяца (10,6-18,6, 95% CI) для плацебо. Расчетное отношение рисков составляет 0,52 (95% CI, 0,39-0,69).

**[0061]** На **фигуре 7** отображен статистический анализ продолжительности ответа в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением, представленной на графике как доля пациентов, остающихся в фазе ответа к моменту завершения клинической оценки, в зависимости от времени (в месяцах). Медианная продолжительность ответа (DoR), выраженная в месяцах, для дурвалумаба "не сообщалась", тогда как для плацебо демонстрировалась медианная DoR, составляющая 13,8 месяца (6,0-NR, 95% CI).

## **Последовательности**

**[0062]** Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 1.

**[0063]** Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 2.

**[0064]** Аминокислотная последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области тяжелой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 3 (CDR1), SEQ ID NO: 4 (CDR2) и SEQ ID NO: 5 (CDR3).

**[0065]** Аминокислотная последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области легкой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 6 (CDR1), SEQ ID NO: 7 (CDR2) и SEQ ID NO: 8 (CDR3).

**[0066]** Настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) на поздней стадии, у которых не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии, включающим введение пациенту антитела к PD-L1 человека. В частности, данные, полученные из раскрытых в данном документе результатов клинических исследований, предусматривают улучшенные способы лечения и способствуют существенному пересмотру действующих стандартов оказания медицинской помощи при лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) на поздней стадии (например, на стадии III) у пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии. Раскрытые способы лечения могут обеспечивать существенное улучшение выживаемости без прогрессирования (PFS), общей частоты ответа (ORR), времени до наступления смерти или метастазирования (TTDM), продолжительности ответа (DoR) у пациента и/или снижение показателей частоты возникновения распространения метастазов NSCLC у пациента. Эти данные свидетельствуют в пользу новых стандартных способов оказания медицинской помощи при лечении пациентов с местнораспространенным неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) на поздней стадии, у которых не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0067]** Таким образом, в различных аспектах, описанных ниже, раскрытые способы обеспечивают лечение пациента с местнораспространенным неоперабельным NSCLC, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии, при этом лечение может обеспечивать продление выживаемости без прогрессирования (PFS); увеличение общей частоты ответа (ORR); увеличение времени до наступления смерти или метастазирования (TTDM); снижение показателей частоты возникновения

метастазирования; снижение показателей частоты возникновения метастазирования в головном мозге; увеличение общей выживаемости (OS); увеличение продолжительности ответа (DoR) и/или увеличение доли пациентов, остающихся в живых без прогрессирования (APF).

**[0068]** В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациента с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0069]** В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ увеличения общей частоты ответа (ORR) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0070]** В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ увеличения времени до наступления смерти или метастазирования (TTDM) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0071]** В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0072]** В связанном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования в головном мозге у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0073]** В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения пациента с местнораспространенным неоперабельным NSCLC на стадии III, при этом

способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где у пациента не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0074]** В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0075]** В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0076]** В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования в головном мозге у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

**[0077]** В определенных аспектах этих аспектов химиолучевая терапия включает применение терапевтического средства на основе платины.

**[0078]** В некоторых аспектах вышеуказанных аспектов более низкая частота возникновения метастазирования может наблюдаться в лимфатических узлах, головном мозге, легких, печени, надпочечниках, костях, области живота, желчевыводящих путях, молочной железе, грудной клетке, почках, яичниках, поджелудочной железе, перикарде, перитонеальной жидкости, брюшной полости, забрюшинном пространстве, коже, селезенке и/или матке. В некоторых аспектах более низкая частота возникновения метастазирования может наблюдаться в лимфатических узлах, головном мозге, легких, печени, надпочечниках и/или костях.

**[0079]** В некоторых аспектах вышеуказанных аспектов антитело к PD-L1 человека включает в себя дурвалумаб (IMFINZI®), авелумаб (BAVENCIO®) или атезолизумаб (TECENTRIQ®). В дополнительных аспектах антитело к PD-L1 человека включает в себя дурвалумаб. В определенных аспектах антитело к PD-L1 человека содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1,

и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В дополнительных аспектах антитело к PD-L1 человека содержит последовательности CDR переменного участка тяжелой и легкой цепей, где CDR1 VH имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; CDR2 VH имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; CDR3 VH имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; CDR1 VL имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; CDR2 VL имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

**[0080]** В определенных аспектах вышеуказанных аспектов лечение включает введение антитела к PD-L1 человека внутривенно один раз в 2 недели в дозе 10 мг/кг.

**[0081]** В определенных аспектах вышеуказанных аспектов способ обеспечивает увеличение PFS на по меньшей мере пять месяцев по сравнению с плацебо. В дополнительных аспектах способ обеспечивает увеличение PFS на по меньшей мере 13 месяцев по сравнению с плацебо.

**[0082]** В некоторых аспектах вышеуказанных аспектов способ обеспечивает увеличение ORR на 12% по сравнению с плацебо.

**[0083]** В некоторых аспектах вышеуказанных аспектов способ обеспечивает увеличение TDDM на по меньшей мере четыре месяца по сравнению с плацебо.

**[0084]** В некоторых аспектах вышеуказанных аспектов способ обеспечивает снижение частоты возникновения метастазирования или снижение частоты возникновения метастазирования, составляющее от по меньшей мере приблизительно 20% до приблизительно 50% по сравнению с плацебо. В некоторых аспектах способ обеспечивает уменьшение показателей частоты возникновения метастазирования или метастазирования в головном мозге в течение по меньшей мере пяти месяцев по сравнению с плацебо.

**[0085]** В некоторых аспектах вышеуказанных аспектов антитело к PD-1 человека включает в себя ниволумаб (OPDIVO®) или пембролизумаб (KEYTRUDA®).

**[0086]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз антитела к PD-1, где доза представляет собой фиксированную дозу, составляющую 200 мг.

**[0087]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз антитела к PD-1, где доза представляет собой фиксированную дозу, составляющую 240 мг.

**[0088]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз антитела к PD-1, где доза представляет собой фиксированную дозу, составляющую 480 мг.

**[0089]** В некоторых аспектах антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели.

**[0090]** В некоторых аспектах антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в три недели.

**[0091]** В некоторых аспектах антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в четыре недели.

**[0092]** В определенных аспектах вышеуказанных аспектов у пациента могут экспрессироваться гены (т.е. может иметься фенотип), ассоциированные с терапевтическим ответом на терапию, включающую применение антитела к PD-L1 человека. В некоторых аспектах пациент является (+) по PD-L1. В других аспектах пациент является (-) по PD-L1. Образец определяли как "положительный по PD-L1", если образец содержал 25% или больше опухолевых клеток с окрашиванием мембраны на PD-L1. Алгоритм отсечения и оценивания в баллах был ранее определен для дурвалумаба (исследование CP1108; номер в ClinicalTrials.gov NCT01693562).

**[0093]** В некоторых аспектах пациент является (+) по мутации EGFR. В других аспектах пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип. В некоторых аспектах у пациента может экспрессироваться любая комбинация фенотипов PD-L1 и мутации EGFR.

**[0094]** В различных аспектах вышеуказанных аспектов лечение может включать введение по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах введение повторяют приблизительно один раз в 14 дней в течение периода до 52 недель.

**[0095]** Общая выживаемость (OS) относится к периоду времени от даты начала лечения до наступления смерти по любой причине. OS может относиться к общей выживаемости в течение такого периода времени, как, например, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца и т.п. Такие периоды времени можно обозначить, например, как "OS24", что относится к количеству (%) пациентов, которые остаются в живых через 24 месяца после начала лечения согласно оценке общей выживаемости по методу Каплана-Мейера через 24 месяца.

**[0096]** Выживаемость без прогрессирования (PFS) относится к периоду времени от даты начала лечения до даты объективного прогрессирования заболевания (согласно

RECIST 1.1) или смерти (по любой причине при отсутствии прогрессирования). В некоторых аспектах данные способы обеспечивают увеличение PFS. В некоторых аспектах данные способы обеспечивают PFS в течение от по меньшей мере 9 месяцев до по меньшей мере приблизительно 24 месяцев (например, по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или больше месяцев и до приблизительно 5 лет).

**[0097]** Продолжительность ответа (DoR) относится ко времени от даты первого документально подтвержденного ответа, представляющего собой полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), до первого документально подтвержденного ответа, представляющего собой прогрессирование согласно RECIST 1.1, или до наступления смерти при отсутствии прогрессирования. В определенных аспектах данные способы обеспечивают увеличение DoR на величину от по меньшей мере приблизительно 9 месяцев до по меньшей мере приблизительно 36 месяцев.

**[0098]** Частота объективного ответа (ORR) относится к количеству (%) пациентов, у которых по меньшей мере один ответ при визите представлял собой полный ответ (CR) или частичный ответ (PR) согласно RECIST 1.1. В определенных аспектах данные способы обеспечивают увеличение DoR на величину от по меньшей мере приблизительно 9 месяцев до по меньшей мере приблизительно 36 месяцев.

**[0099]** Доля пациентов, остающихся в живых без прогрессирования (APF), относится к количеству (%) пациентов, которые остаются в живых и у которых не наблюдается прогрессирование согласно RECIST 1.1. APF может относиться к такому периоду времени, как, например, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца и т. п. Такие периоды времени можно обозначить, например, как APF12, что определяет количество пациентов, остающихся в живых без прогрессирования через 12 месяцев после начала лечения согласно оценке выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера через 12 месяцев.

**[0100]** Время до наступления смерти или отдаленного метастазирования (TTDM) относится к любому новому очагу, который расположен вне поля облучения. В некоторых аспектах данные способы обеспечивают увеличение TTDM. В некоторых аспектах данные способы обеспечивают TTDM, составляющее от по меньшей мере 9 месяцев до по меньшей мере приблизительно 24 месяцев (например, по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или больше месяцев и до приблизительно 5 лет).

**[0101]** В определенных аспектах данные способы назначают пациенту, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной одновременно проводимой

химиолучевой терапии. В некоторых аспектах одновременно проводимая химиолучевая терапия включает любые принятые стандартные виды лечения первой линии для пациентов с запущенным NSCLC. В определенных аспектах стандартные виды лечения первой линии могут включать химиотерапию, лучевую терапию или и то, и другое (химиолучевую терапию). В некоторых аспектах терапия может включать применение одного или нескольких химиотерапевтических средств на основе платины. В некоторых аспектах одно или несколько химиотерапевтических средств на основе платины могут быть выбраны из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина или их комбинаций. Как дополнительно описано в данном документе, терапия с использованием платины может включать однокомпонентные или двухкомпонентные режимы, такие как, например, введение цисплатина или карбоплатина вместе с другим противораковым средством, таким как паклитаксел, доцетаксел, этопозид, гемцитабин, винорелбин и т. п.

**[0102]** Раскрытые способы включают введение терапевтического средства (например, антитела к PD-L1 человека или антитела к PD-1 человека) после завершения предшествующего режима терапии, который не позволял достичь одной или нескольких конечных точек клинического исследования. В определенных аспектах данный способ осуществляют после радикальной химиолучевой терапии, которая включает применение лекарственного средства на основе платины, как обсуждается выше. В некоторых аспектах данный способ осуществляют после 1, 2 или больше курсов радикальной химиолучевой терапии, которая включает применение лекарственного средства на основе платины и при которой не ингибируется прогрессирование NSCLC. В некоторых аспектах способов лечения, предусмотренных в данном документе, введение антитела к PD-L1 человека или антитела к PD-1 человека можно начинать после установления того, что NSCLC был нечувствительным к предшествующему режиму терапии. В некоторых аспектах пациента можно подвергать лечению в течение периода от 1 до приблизительно 42 дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35 или 42 дней или больше) после того, как пациент получил химиолучевую терапию.

**[0103]** Как описано в данном документе и проиллюстрировано примерами, данные способы обеспечивают лечение местнораспространенного неоперабельного NSCLC. В некоторых аспектах "неоперабельный" рак включает рак, который нельзя полностью устранить хирургическим путем по меньшей мере по одной из нескольких медицинских причин. Причины, по которым рак может быть неоперабельным, включают, например, размер опухоли (например, если она является слишком большой для безопасного

удаления и/или если может требоваться обширное удаление части важного органа), местоположение опухоли (например, если опухоль физически переплетена с жизненно важными структурами, такими как кровеносные сосуды или нервы), метастазирование опухоли, при котором удаление опухоли не будет эффективным для контроля рака в целом, или другие медицинские состояния, при которых риск хирургического вмешательства повышается до неприемлемого уровня (например, заболевания сердца, заболевания легких, сахарный диабет). Кроме того, неоперабельный NSCLC может не быть необратимо неоперабельным после агрессивного лечения, которое может быть эффективным для уменьшения размера опухоли до степени, при которой допускается возможное хирургическое удаление. Кроме того, неоперабельный NSCLC может также относиться к NSCLC (или отдаленным метастазам), которые не могут быть полностью удалены хирургическим путем, но могут быть частично удалены с помощью одной или нескольких хирургических процедур. Примеры включают циторедуктивную хирургическую операцию и хирургическую операцию по удалению частей ракового образования легкого, а также частей метастатических очагов.

**[0104]** В определенных аспектах способы, раскрытые в данном документе, можно применять при "операбельных" формах рака.

**[0105]** Как упоминалось выше и проиллюстрировано в данном документе, эти способы обеспечивают лечение пациентов с местнораспространенным неоперабельным NSCLC на поздней стадии (например, стадии III), у которых не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии. Определение стадии рака можно осуществлять с использованием любых общеизвестных и принятых в данной области техники тестов. В определенных аспектах определение стадии рака может включать применение системы классификации TNM Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC). Обычно в системе классификации TNM представлены результаты различных тестов и сканирований для определения размера и местоположения первичной опухоли (опухоль, T); того, распространился ли рак на лимфатические узлы, и если это произошло, местоположения и количества пораженных лимфатических узлов (узел, N); а также того, распространился ли рак на другие части тела, и если это произошло, степени выраженности и местоположения удаленного ракового образования (метастаз, M). Хотя у каждого типа рака может быть своя собственная система классификации, в системе определения стадии рака TNM обычно используется балльная шкала для каждой буквы.

**[0106]** Для опухоли "Т" указывается вместе с числом (например, от 0 до 4) для описания общего размера опухоли, ее местоположения и того, проникает ли она в близлежащие ткани. Более крупным или более инвазивным опухолям присваивается большее число, и, в зависимости от рака, может быть добавлена строчная буква, такая как "a", "b" или "m" (для множественных опухолей), для предоставления более подробной информации.

**[0107]** Аналогичным образом, для узла "N" указывается вместе с числом (например, от 0 до 3) для описания того, было ли обнаружено раковое образование в лимфатических узлах, и также может указывать на количество лимфатических узлов, содержащих раковое образование. Чем больше лимфатических узлов поражено раком, тем большее число назначается.

**[0108]** Для метастаза "M" указывает на то, распространился ли рак на другие части тела или нет, и обозначается M0 в случае, если он не распространился, или M1, если он распространился.

**[0109]** Результаты T, N и M объединяются для определения стадии рака, как правило, одной из четырех стадий: от стадии I (первой) до стадии IV (четвертой). У некоторых форм рака также имеется стадия 0 (нулевая). Стадия 0 описывает рак *in situ*, который остается местным по отношению к исходной ткани без какого-либо распространения на близлежащие ткани. Эта стадия рака часто характеризуется высокой излечимостью, обычно посредством хирургического удаления всей опухоли. Стадия I или рак на ранней стадии обычно используется для описания небольшого ракового образования или опухоли, которые не проросли глубоко в близлежащие ткани и не распространились на лимфатические узлы или другие части тела. Стадии II и III описывают более крупные раковые образования или опухоли, которые более глубоко проросли в близлежащую ткань и которые также могли распространиться на лимфатические узлы, но не метастазировали в другие ткани. Стадия IV описывает раковое образование, которое распространилось на другие органы или части тела и часто идентифицируется как запущенный или метастатический рак.

**[0110]** Определение стадии может включать необязательный анализ прогностических факторов для определения шансов на выздоровление и рекомендованной терапии. Анализ прогностических факторов может включать определение стадии рака на основании появления раковых клеток; анализ экспрессии опухолевых маркеров и анализ генетических особенностей опухолей.

[0111] Стадия рака может быть определена повторно с использованием той же исходной системы, чтобы определить эффективность лечения или получить больше информации о рецидивирующем раке.

[0112] Определение стадии NSCLC

[0113] У NSCLC имеется 5 стадий: стадия 0 (нулевая) и стадии с I по IV (с 1 по 4). NSCLC на стадии 0 указывает на то, что раковое образование не проросло в близлежащие ткани и не распространилось за пределы легкого.

[0114] NSCLC на стадии I указывает на то, что рак представляет собой небольшую опухоль, которая не распространилась на какие-либо лимфатические узлы. Стадия I подразделяется на 2 подстадии в зависимости от размера опухоли. Опухоли на стадии IA имеют ширину менее 3 сантиметров (см), а опухоли на стадии IB имеют ширину более 3 см, но менее 5 см. При NSCLC на стадии I может допускаться полное хирургическое удаление ракового образования.

[0115] Стадия II подразделяется на 2 подстадии (IIA и IIB). Стадия IIA может быть представлена либо опухолью шириной более 5 см, но менее 7 см, которая не распространилась на близлежащие лимфатические узлы, либо небольшой опухолью шириной менее 5 см, которая распространилась на близлежащие лимфатические узлы. Стадия IIB может описывать либо опухоль шириной более 5 см, но менее 7 см, которая распространилась на лимфатические узлы, либо опухоль шириной более 7 см, которая могла прорасти или не прорасти в близлежащие структуры в легком, но не распространилась на лимфатические узлы. Хотя при NSCLC на стадии II может допускаться хирургическое лечение, для лечения этой стадии NSCLC обычно требуются другие виды терапии.

[0116] Стадия III включает подстадии IIIA или IIIB. Хирургическая операция затруднена или невозможна при многих формах рака на стадии IIIA и практически при всех формах рака на стадии IIIB вследствие распространения ракового образования на лимфатические узлы или вследствие его прорастания в близлежащие структуры в легком. В любой ситуации при хирургической операции обычно требуется частичное удаление ракового образования.

[0117] NSCLC на стадии IV ассоциирован с его распространением на более чем одну область другого легкого, жидкость, окружающую легкое или сердце, или отдаленные метастазы в организме. NSCLC с большей долей вероятности распространяется на

головной мозг, кости, печень и надпочечники. NSCLC на стадии IV включает подстадии IVA (распространение в пределах грудной клетки) и IVB (распространение за пределами грудной клетки). В большинстве случаев NSCLC на стадии III или IV хирургическая операция редко является успешной, и его может быть невозможно устранить, если он распространился на лимфатические узлы выше ключицы или на жизненно важные структуры в пределах грудной клетки (например, сердце, крупные кровеносные сосуды или основные легочные структуры). В некоторых аспектах пациент, описанный в данном документе, является пациентом с NSCLC на стадии IV.

**[0118]** Рецидивирующий NSCLC выявляется после прохождения курса лечения.

### **Антитела к PD-L1**

**[0119]** Антитела, которые специфично связывают PD-L1 и ингибируют его активность (например, связывание с PD-1 и/или CD80), являются применимыми для способов, раскрытых в данном документе.

**[0120]** Дурвалумаб представляет собой иллюстративное антитело к PD-L1, которое является избирательным в отношении PD-L1 и блокирует связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и CD80. Дурвалумаб может ослаблять PD-L1-опосредованное подавление активации Т-клеток человека *in vitro* и ингибировать рост опухоли в ксенотрансплантатной модели посредством Т-клеточно-зависимого механизма. Другие средства, которые являются применимыми в раскрытых способах, включают средства, которые ингибируют PD-L1 и/или PD-1, такие как, например, антитела к PD-L1 человека авелумаб и атезолизумаб или антитела к PD-1 человека ниволумаб и пембролизумаб.

**[0121]** В определенных аспектах антитело, которое применяется в способах, раскрытых в данном документе, представляет собой любое средство, которое нарушает ось PD-1/PD-L1.

**[0122]** Информацию, касающуюся дурвалумаба (или его фрагментов) для применения в способах, предусмотренных в данном документе, можно найти в патентах США №№ 8779108 и 9493565, раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Домен дурвалумаба, представляющий собой кристаллизующийся фрагмент (Fc), содержит тройную мутацию в константном домене тяжелой цепи IgG1, которая уменьшает связывание с компонентом C1q системы комплемента и Fcγ-рецепторами, отвечающими за опосредование антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC).

**[0123]** Дурвалумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8. Средние специалисты в данной области легко смогут идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm или определенные согласно другим системам, известным средним специалистам в данной области. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела 2.14H9OPT, раскрытого в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0124]** Пациентам с местнораспространенным неоперабельным NSCLC на поздней стадии (III или IV), у которых не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии, вводят антитело к PD-1 или антитело к PD-L1, такое как дурвалумаб, или его антигенсвязывающий фрагмент. Дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить один раз в две недели, обеспечивая при этом благоприятный эффект для пациента. В дополнительных аспектах пациенту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами времени в зависимости от возраста, массы тела пациента, клинической оценки, опухолевой нагрузки и/или других факторов, в том числе по усмотрению лечащего врача.

**[0125]** В определенных аспектах пациенту вводят несколько доз дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах пациенту можно вводить по меньшей мере три дозы, по меньшей мере четыре дозы, по меньшей мере пять доз, по

меньшей мере шесть доз, по меньшей мере семь доз, по меньшей мере восемь доз, по меньшей мере девять доз, по меньшей мере десять доз, по меньшей мере пятнадцать доз или по меньшей мере двадцать шесть доз (т. е. за полный год лечения) или больше. В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели, в течение двухнедельного периода, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение годового или большего периода лечения.

**[0126]** В определенных аспектах интервал между дозами может составлять три недели. В определенных аспектах интервал между дозами может составлять четыре недели. В дополнительных аспектах интервалы между дозами могут составлять два месяца (например, в ходе поддерживающей фазы).

**[0127]** В определенных аспектах интервалы между дозами могут также составлять приблизительно 14 дней или приблизительно 21 день. В некоторых аспектах "приблизительно" 14 дней или "приблизительно" 21 день означает 14 дней +/- 2 дня или 21 день +/- 2 дня. В некоторых аспектах введение дурвалумаба проводят один раз в приблизительно 14-21 день.

**[0128]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз антитела к PD-L1, где доза представляет собой фиксированную дозу, составляющую 1200 мг.

**[0129]** Количество дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, подлежащих введению пациенту, может корректироваться и может зависеть от различных параметров, таких как возраст, масса тела пациента, клиническая оценка, опухолевая нагрузка и/или другие факторы, в том числе мнение лечащего врача. В некоторых аспектах доза представляет собой фиксированную дозу.

**[0130]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 15 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 20 мг/кг.

**[0131]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза представляет собой фиксированную дозу, составляющую 1500 мг.

**[0132]** В определенных аспектах пациенту вводят по меньшей мере две дозы дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента один раз в две недели, где доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В дополнительных аспектах пациенту вводят дозу дурвалумаба, составляющую 10 мг/кг, один раз в две недели в течение периода до года или больше.

**[0133]** В определенных аспектах пациенту вводят 1500 мг дурвалумаба один раз в четыре недели.

**[0134]** В определенных аспектах введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента согласно способам, предусмотренным в данном документе, осуществляют посредством парентерального введения. Например, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить путем внутривенной инфузии или путем подкожной инъекции. В некоторых аспектах введение осуществляют путем внутривенной инфузии.

**[0135]** В определенных аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят согласно способам, предусмотренным в данном документе, в комбинации или в сочетании с дополнительными средствами противораковой терапии. Такие средства терапии включают без ограничения химиотерапевтические средства, такие как вемурафениб, эрлотиниб, афатиниб, цетуксимаб, карбоплатин, бевацизумаб, эрлотиниб или пеметрексед или другие химиотерапевтические средства, а также излучение или любые другие противоопухолевые средства лечения.

**[0136]** Способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать дополнительные клинически благоприятные эффекты помимо тех, которые конкретно идентифицированы и проиллюстрированы представленными данными, в том числе, например, уменьшение размера опухоли, задержку роста опухоли или поддержание стабильного состояния. В определенных аспектах уменьшение размера опухоли может быть значимым согласно соответствующим статистическим анализам. Уменьшение размера опухоли можно измерять путем сравнения с размером опухоли пациента на исходном уровне, с ожидаемым размером опухоли, с ожидаемым размером опухоли согласно данным из большой популяции пациентов или с размером опухоли в контрольной популяции. В определенных аспектах, предусмотренных в данном документе, введение дурвалумаба может приводить к уменьшению размера опухоли на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 75%.

**[0137]** Способы, предусмотренные в данном документе, могут приводить к уменьшению темпов или задержке роста опухоли. В некоторых аспектах снижение темпов или задержка могут быть статистически значимыми. Снижение темпов роста опухоли можно измерять путем сравнения с ростом опухоли пациента на исходном уровне, с ожидаемым ростом опухоли, с ожидаемым ростом опухоли согласно данным из большой популяции пациентов или с ростом опухоли в контрольной популяции.

**[0138]** Согласно способам, предусмотренным в данном документе, введение  $v$  или его антигенсвязывающего фрагмента может приводить к желаемым фармакокинетическим параметрам. Общее воздействие лекарственного средства можно оценивать с помощью "площади под кривой" (AUC). "AUC (tau)" относится к AUC до конца периода введения доз, тогда как "AUC (inf)" относится к AUC до бесконечного времени. Введение может приводить к AUC (tau), составляющей от приблизительно 100 до приблизительно 2500 дней•мкг/мл. Введение может приводить к максимальной наблюдаемой концентрации (C<sub>max</sub>), составляющей от приблизительно 15 до приблизительно 350 мкг/мл. Период полувыведения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 25 дней. Кроме того, клиренс дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять приблизительно 1-10 мл/день/кг.

**[0139]** Как предусмотрено в данном документе, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент также может снижать уровни свободного PD-L1. Свободный PD-L1 относится к PD-L1, который не является связанным (например, дурвалумабом). В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 80%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 90%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 95%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 99%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 устраняются после введения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению скорости увеличения уровней PD-L1 по сравнению, например, со скоростью увеличения уровней PD-L1 до введения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0140]** При практическом осуществлении способов, раскрытых в данном документе, используют, если не указано иное, традиционные методики молекулярной биологии (в том числе рекомбинантные методики), микробиологии, клеточной биологии, биохимии и иммунологии, которые полностью находятся в пределах компетенции специалиста в данной области. Такие методики в полном объеме поясняются в литературе, такой как

"Molecular Cloning: A Laboratory Manual", второе издание (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology", "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller and Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991).

**[0141]** В нижеследующих примерах проиллюстрированы некоторые из аспектов и вышеописанных аспектов, и они не предполагаются как ограничивающие объем заявленного изобретения.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1. Клиническая оценка дурвалумаба при лечении местнораспространенного неоперабельного NSCLC на стадии III**

**[0142]** В данном примере представлены результаты промежуточного анализа в рамках рандомизированного двойного слепого международного исследования фазы 3 PACIFIC (номер в ClinicalTrials.gov NCT02125461), в котором дурвалумаб сравнивали с плацебо в качестве средства консолидирующей терапии у пациентов с местнораспространенным неоперабельным NSCLC на стадии III, у которых не наблюдалось прогрессирование заболевания после сCRT с использованием платины. Это первое рандомизированное исследование фазы 3 для оценки блокады контрольных точек иммунного ответа в этой клинической ситуации.

### **ПАЦИЕНТЫ**

**[0143]** Пациенты, соответствующие критериям участия в исследовании, имели гистологически или цитологически документально подтвержденный местнораспространенный неоперабельный NSCLC на стадии III в соответствии со Staging Manual in Thoracic Oncology (v7) Международной ассоциации по изучению рака легкого, получили  $\geq 2$  циклов (определяется в соответствии с местной практикой) химиотерапии с использованием платины (предусматривающей этопозид, винбластин, винорелбин, таксан [паклитаксел или доцетаксел] или пеметрексед) одновременно с радикальной лучевой терапией (от 54 Гр до 66 Гр), при которой средняя легочная доза должна была составлять  $< 20$  Гр и/или V20 должен был составлять  $< 35\%$ , и после этого лечения у них не наблюдалось прогрессирование заболевания. Пациенты были в возрасте  $\geq 18$  лет, имели балл PS по шкале Всемирной организации здравоохранения (WHO), составляющий 0 или

1, предполагаемую продолжительность жизни  $\geq 12$  недель, и завершили прием последней дозы облучения в течение периода от 1 до 14 дней до рандомизации (после внесения поправки к протоколу изменено на 1-42 дня).

**[0144]** Ключевые критерии исключения включают предшествующее воздействие антител к PD-1 или PD-L1; получение иммунотерапии или исследуемого лекарственного средства в течение периода 4 недель до первой дозы (6 недель в случае с моноклональными антителами); активное или предшествующее аутоиммунное заболевание (в течение периода последних 2 лет) или первичный иммунодефицит в анамнезе; свидетельства неконтролируемой сопутствующей болезни; свидетельства продолжающихся или активных инфекций; неустранимая токсичность  $> 2$  степени тяжести после предшествующей CRT (на основании общих терминологических критериев нежелательных явлений [CTCAE]); пневмонит  $\geq 2$  степени тяжести после предшествующей CRT.

#### ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ И ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

**[0145]** Пациентов рандомизировали в течение периода 1–42 дней после сCRT в соотношении 2:1 для получения дурвалумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно или соответствующего плацебо один раз в две недели (q2w) в качестве консолидирующей терапии в течение периода до 12 месяцев. Пациентов стратифицировали по возрасту ( $< 65$  или  $\geq 65$  лет), полу и анамнезу курения (нынешние/бывшие курильщики по сравнению с некурящими). Введение исследуемого лекарственного средства начинали после рандомизации в день 1 после подтверждения соответствия пациента критериям участия в исследовании. Прием исследуемого лекарственного средства прекращали, если подтверждались прогрессирование заболевания, начало альтернативной противораковой терапии, неприемлемая токсичность или отзыв информированного согласия. Пациентов можно было подвергать лечению, несмотря на прогрессирование (если у них не было быстрого прогрессирования опухоли или прогрессирования симптомов, требующего неотложного медицинского вмешательства), и подвергать повторному лечению, если они достигали контроля над заболеванием к концу 12-месячного периода, но у них наблюдалось прогрессирование в ходе последующего наблюдения.

#### КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ И ОЦЕНКИ

**[0146]** Сопервичными конечными точками были PFS (в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях [RECIST] v1.1 согласно оцениванию посредством

независимой централизованной оценки в слепом режиме [BICR]) и общая выживаемость (OS). PFS определяли как время от рандомизации до даты первого документально подтвержденного события прогрессирования опухоли или наступления смерти при отсутствии прогрессирования, а OS определяли как время от рандомизации до наступления смерти (по любой причине). PFS оценивалась исследователями в соответствии с RECIST v1.1 в качестве предопределенного анализа чувствительности.

**[0147]** Вторичными конечными точками были доля пациентов, остающихся в живых без прогрессирования через 12 и 18 месяцев, частота объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DoR) и время до наступления смерти или отдаленного метастазирования (TTDM), все из которых оценивались посредством BICR, а также OS через 24 месяца, безопасность и переносимость (классифицируемые с помощью СТСАЕ v4.03), качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, фармакокинетические параметры и иммуногенность. Эффективность оценивали один раз в 8 недель в течение первых 12 месяцев и один раз в 12 недель в дальнейшем. Все указанные конечные точки эффективности относятся только к лечению дурвалумабом или плацебо, т. е. они не были совокупными конечными точками, которые охватывали предшествующую сCRT-терапию.

**[0148]** Пациенты предоставляли необязательный архивный образец опухолевой ткани для тестирования на PD-L1; однако при включении в исследование не было ограничений какими-либо пороговыми значениями уровня экспрессии PD-L1.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

**[0149]** Исследование должно было считаться положительным (успешным), если результаты анализов любой из двух сопервичных конечных точек PFS или OS были статистически значимыми. Потребовалось примерно 702 пациента для рандомизации 2:1, чтобы получить 458 событий PFS для первичного анализа PFS и 491 событие OS для первичного анализа OS. Согласно оценкам исследование будет обладать по меньшей мере 95% статистической мощностью для выявления HR для PFS, составляющего 0,67, и по меньшей мере 85% статистической мощностью для выявления HR для OS, составляющего 0,73, на основании логарифмического рангового критерия с уровнем значимости 2,5% при использовании двустороннего критерия для каждой сопервичной конечной точки. Промежуточный анализ PFS был запланирован, когда произошло примерно 367 событий. В этом промежуточном анализе эффекты PFS оценивали с использованием метода Каплана–Мейера. Сравнения PFS между группами осуществляли с помощью логарифмического рангового критерия, проводя стратификацию по возрасту, полу и

анамнезу курения. Анализы чувствительности для PFS включали оценку систематической ошибки оценки, систематической ошибки времени оценки и систематической ошибки, связанной с выбыванием участников, при определении прогрессирования, а также корректировку с учетом различных ковариат при оценивании эффекта PFS. Показатели частоты ответа оценивали с использованием метода Клоппера-Пирсона и сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Эффективность оценивали в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением; безопасность оценивали в популяции, фактически получившей лечение.

**[0150]** Внешний *независимый комитет по мониторингу данных* (IDMC) оценивает текущую безопасность и оценивал промежуточные анализы эффективности.

### ПАЦИЕНТЫ И ЛЕЧЕНИЕ

**[0151]** С мая 2014 г. по апрель 2016 г. 709 из 713 рандомизированных пациентов (99%) получали  $\geq 1$  дозу исследуемого лекарственного средства в качестве консолидирующей терапии (473 пациента получали дурвалумаб и 236 получали плацебо; **фиг. 3**). Характеристики на исходном уровне были хорошо сбалансированы между двумя группами лечения (таблица 1).

**Таблица 1.** Характеристики на исходном уровне, факторы стратификации и предшествующая терапия (популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением)\*

	<b>Дурвалумаб (N = 476)</b>	<b>Плацебо (N = 237)</b>	<b>Всего (N = 713)</b>
Возраст – годы Медиана (диапазон)	64 (31–84)	64 (23–90)	64 (23–90)
Возрастная категория – количество (%) $\geq 65$	215 (45,2)	107 (45,1)	322 (45,2)
Пол – количество (%)			
Мужской	334 (70,2)	166 (70,0)	500 (70,1)
Женский	142 (29,8)	71 (30,0)	213 (29,9)
Раса – количество (%)			
Европеоидная	337 (70,8)	157 (66,2)	494 (69,3)
Негроидная или афроамериканская	12 (2,5)	2 (0,8)	14 (2,0)
Монголоидная	120 (25,2)	72 (30,4)	192 (26,9)
Другая	6 (1,3)	6 (1,3)	12 (1,68)
	1 (0,2)	0	1 (0,1)

	<b>Дурвалумаб (N = 476)</b>	<b>Плацебо (N = 237)</b>	<b>Всего (N = 713)</b>
Не указано			
Стадия заболевания			
ША	252 (52,9)	125 (52,7)	377 (52,9)
ШВ	212 (44,5)	107 (45,1)	319 (44,7)
Другая	12 (2,5)	5 (2,1)	17 (2,4)
Балл общего состояния по шкале WHO — количество (%) <sup>†</sup>			
0	234 (49,2)	114 (48,1)	348 (48,8)
1	240 (50,4)	122 (51,5)	362 (50,8)
Не указано	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Гистологические свидетельства – количество (%)			
Плоскоклеточный рак	224 (47,1)	102 (43,0)	326 (45,7)
Неплоскоклеточный рак	252 (52,9)	135 (57,0)	387 (54,3)
Статус курения – количество (%)			
Нынешние курильщики	79 (16,6)	38 (16,0)	117 (16,4)
Бывшие курильщики	354 (74,4)	178 (75,1)	532 (74,6)
Никогда не курившие	43 (9,0)	21 (8,9)	64 (9,0)
Географический регион – количество (%)			
Северная Америка	144 (30,3)	67 (28,3)	211 (29,6)
Южная Америка	6 (1,3)	0	6 (0,8)
Европа	217 (45,6)	102 (43,0)	319 (44,7)
Азия	109 (22,9)	68 (28,7)	177 (24,8)
Предшествующая лучевая терапия – количество (%)			
< 54 Гр	3 (0,6)	0	3 (0,6)
≥ 54 – ≤ 66 Гр	442 (92,9)	217 (91,6)	659 (92,4)
> 66 – ≤ 74 Гр	30 (6,3)	19 (8,0)	49 (6,9)
> 74 Гр	0	0	0
Отсутствует <sup>‡</sup>	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)
Количество предшествующих режимов химиотерапии – количество (%)			
1	444 (93,3)	224 (94,5)	668 (93,7)
2	32 (6,7)	13 (5,5)	45 (6,3)
Предшествующая химиотерапия – количество (%) <sup>£</sup>			
Адьювантная	3 (0,6)	1 (0,4)	4 (0,6)
Индукционная химиотерапия	123 (25,8)	68 (28,7)	191 (26,8)
Радикальная	475 (99,8)	236 (99,6)	711 (99,7)

	<b>Дурвалумаб (N = 476)</b>	<b>Плацебо (N = 237)</b>	<b>Всего (N = 713)</b>
Лучший ответ на предшествующую сCRT – количество (%)			
Полный ответ	9 (1,9)	7 (3,0)	16 (2,2)
Частичный ответ	232 (48,7)	111 (46,8)	343 (48,1)
Стабилизация заболевания	222 (46,6)	114 (48,1)	336 (47,1)
Прогрессирование	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Не поддается оценке	9 (1,9)	4 (1,7)	13 (1,8)
Данные отсутствуют	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)

\*Популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением, включала всех пациентов, прошедших рандомизацию. Не наблюдалось статистически значимых ( $P < 0,05$ ) различий между группами по характеристикам на исходном уровне, перечисленным в данном документе. Процентные доли могут не составлять в совокупности 100 вследствие округления.

†Баллы общего состояния (PS) по шкале Всемирной организации здравоохранения (WHO) варьируются от 0 до 5, где 0 указывает на отсутствие симптомов, а более высокие баллы указывают на увеличение инвалидизации.

‡Для двух пациентов, у которых отсутствуют данные, невозможно было рассчитать биологически эффективную дозу лучевой терапии прежде всего потому, что их данные о планируемом лечении с помощью лучевой терапии не были ни собраны, ни доступны.

§Пациенты могли получать предшествующую химиотерапию более чем в одной ситуации.

**[0152]** Медианный возраст всех пациентов составлял 64 года, и большинство составляли мужчины (70%) и нынешние/бывшие курильщики (91%); у 46% пациентов имелись гистологические свидетельства плоскоклеточного рака. Предшествующие виды химиотерапии также были хорошо сбалансированы; 55,9% и 54,4% пациентов в группах, получавших дурвалумаб и плацебо соответственно, ранее получали радикальный режим с использованием цисплатина, а 41,8% и 43,0% получали режим с использованием карбоплатина (**таблица 2**). Кроме того, 25,8% и 28,7% получали индукционную химиотерапию перед радикальной сCRT.

**Таблица 2.** Предшествующие режимы радикальной химиотерапии (популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением)

	<b>Дурвалумаб (N = 476)</b>	<b>Плацебо (N = 237)</b>	<b>Всего (N = 713)</b>
<b>В общей сложности – количество (%)</b>	<b>473 (99,4)</b>	<b>236 (99,6)</b>	<b>709 (99,4)</b>
Цисплатин*	266 (55,9)	129 (54,4)	395 (55,4)
Цисплатин + этопозид	106 (22,3)	49 (20,7)	155 (21,7)
Цисплатин + винорелбин	77 (16,2)	34 (14,3)	111 (15,6)
Цисплатин + дитартрат винорелбина	26 (5,5)	14 (5,9)	40 (5,6)
Цисплатин + доцетаксел	26 (5,5)	8 (3,4)	34 (4,8)
Цисплатин + паклитаксел	13 (2,7)	15 (6,3)	28 (3,9)
Цисплатин + пеметрексед	11 (2,3)	5 (2,1)	16 (2,2)
Цисплатин + наб-паклитаксел	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Цисплатин + винбластин	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Цисплатин + другое	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Карбоплатин <sup>†</sup>	199 (41,8)	102 (43,0)	301 (42,2)
Карбоплатин + паклитаксел	158 (33,2)	84 (35,4)	242 (33,9)
Карбоплатин + винорелбин	8 (1,7)	4 (1,7)	12 (1,7)
Карбоплатин + этопозид	8 (1,7)	2 (0,8)	10 (1,4)
Карбоплатин + дитартрат винорелбина	7 (1,5)	5 (2,1)	12 (1,7)
Карбоплатин + пеметрексед	7 (1,5)	4 (1,7)	11 (1,5)
Карбоплатин + доцетаксел	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Карбоплатин + наб-паклитаксел	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Карбоплатин + пеметрексед динатрия	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Карбоплатин + другое	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Цисплатин/карбоплатин	8 (1,7)	5 (2,1)	13 (1,8)
Цисплатин/карбоплатин + винорелбин	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Цисплатин/карбоплатин + этопозид	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Цисплатин/карбоплатин + пеметрексед	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)
Цисплатин/карбоплатин + доцетаксел	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Цисплатин/карбоплатин + дитартрат винорелбина	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Цисплатин/карбоплатин + другое	1 (0,2)	3 (1,3)	4 (0,6)

\*Только цисплатин получали 4 пациента в каждой группе (0,8% и 1,7% в группах, получавших дурвалумаб и плацебо соответственно).

<sup>†</sup>Только карбоплатин получали 4 пациента (0,8%) в группе, получавшей дурвалумаб, и 1 пациент (0,4%) в группе, получавшей плацебо.

**[0153]** Согласно данным из архивных образцов опухолей до сCRT (которые не подвергались повторной оценке после сCRT) уровень экспрессии PD-L1  $\geq$  25% на

опухолевых клетках ( $TC \geq 25\%$ ) имел место у 22% пациентов (24% в группе, получавшей дурвалумаб, и 19% в группе, получавшей плацебо), и  $TC < 25\%$  имел место у 41% (39% в группе, получавшей дурвалумаб, и 44% в группе, получавшей плацебо); 37% пациентов имели неизвестный статус PD-L1 (таблица 3). Мутации EGFR наблюдались у 6,0% пациентов (6,1% в группе, получавшей дурвалумаб, и 5,9% в группе, получавшей плацебо), тогда как 67,3% опухолей пациентов были EGFR-отрицательными или имели EGFR дикого типа (66,2% в группе, получавшей дурвалумаб, и 69,6% в группе, получавшей плацебо); статус мутации EGFR был неизвестен у 27,7% и 24,5% соответственно (таблица 3). Между группами не было статистически значимых ( $P < 0,05$ ) различий ни по экспрессии PD-L1, ни по статусу мутации EGFR.

**Таблица 3.** Распространенность экспрессии PD-L1 и статуса мутации EGFR (популяция, сформированная в соответствии с назначенным лечением)\*

	<b>Дурвалумаб (N = 476)</b>	<b>Плацебо (N = 237)</b>
<b>Статус PD-L1 – количество (%)</b>		
TC < 25%	187 (39,3)	105 (44,3)
TC ≥ 25%	115 (24,2)	44 (18,6)
Неизвестен <sup>†</sup>	174 (36,6)	88 (37,1)
<b>Статус мутации EGFR – количество (%)</b>		
Положительный	29 (6,1)	14 (5,9)
Отрицательный	315 (66,2)	165 (69,6)
Неизвестен <sup>†</sup>	132 (27,7)	58 (24,5)

\*Между группами не было статистически значимых ( $P < 0,05$ ) различий ни по экспрессии PD-L1, ни по статусу мутации EGFR.

<sup>†</sup>Образец не был собран или отсутствует применимый результат теста.

TC ≥ 25% – уровни экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках ≥ 25%; TC < 25% – уровни экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках < 25%.

**[0154]** До момента прекращения сбора данных в этом анализе общий медианный период последующего наблюдения составлял 14,5 месяца (диапазон 0,2–29,9). Медианное количество полученных инфузий составляло 20 (диапазон 1–27) в группе, получавшей дурвалумаб, и 14 (диапазон 1–26) в группе, получавшей плацебо; 6,3% и 5,1% по-прежнему получали лечение на момент прекращения сбора данных (таблица 4).

Таблица 4. Распределение пациентов

	Дурвалумаб (N = 476)	Плацебо (N = 237)
Получали лечение – количество (%) <sup>*</sup>	473 (99,4)	236 (99,6)
Лечение продолжается на момент прекращения сбора данных – количество (%) <sup>†</sup>	30 (6,3)	12 (5,1)
Завершили 12-месячное лечение – количество (%) <sup>†</sup>	202 (42,7)	71 (30,1)
Получали повторное лечение по истечении 12 месяцев – количество (%) <sup>†,‡</sup>	6 (1,3)	6 (2,5)
Прекратили лечение в рамках исследования – количество (%) <sup>†</sup>	241 (51,0)	153 (64,8)
Решение субъекта	14 (3,0)	12 (5,1)
Нежелательное явление	73 (15,4)	23 (9,7)
Серьезное несоблюдение протокола	1 (0,2)	1 (0,4)
Усугубление состояния во время исследования	148 (31,3)	116 (49,2)
Развитие критериев прекращения, связанных с исследованием	1 (0,2)	1 (0,4)
Другое	4 (0,8)	0
Лечение продолжается на момент прекращения сбора данных – количество (%) <sup>†</sup>	346 (73,2)	144 (61,0)
Прекратили исследование – количество (%) <sup>†</sup>	121 (25,6)	92 (39,0)
Получали последующую терапию после прекращения лечения – количество (%) <sup>*</sup>	145 (30,5)	102 (43,0)

<sup>\*</sup>Процентные доли рассчитываются, исходя из количества пациентов в полной выборке для анализа.

<sup>†</sup>Процентные доли рассчитываются, исходя из количества пациентов, получавших лечение.

<sup>‡</sup>Пациенты, которые достигали контроля над заболеванием к концу 12-месячного периода, но у которых наблюдалось прогрессирование в ходе последующего наблюдения и которых, как разрешено протоколом, повторно подвергали лечению с помощью того же вида лечения в рамках исследования в слепом режиме.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ

**[0155]** Медианная PFS после рандомизации согласно оцениванию посредством BICR составляла 16,8 месяца (95% доверительный интервал [CI], 13,0–18,1) при применении дурвалумаба по сравнению с 5,6 месяца (95% CI, 4,6–7,8) при применении плацебо (отношение рисков [HR] со стратификацией для прогрессирования заболевания или смерти 0,52; 95% CI, 0,39–0,70; P < 0,0001 при использовании двустороннего критерия; **фиг. 1**). 12-месячный показатель PFS составлял 55,9% (95% CI, 51,0–60,4) при

применении дурвалумаба и 35,3% (95% CI, 29,0–41,7) при применении плацебо, а 18-месячный показатель PFS составлял 44,2% (95% CI, 37,7–50,5) и 27,0% (95% CI, 19,9–34,5) соответственно. Результаты анализа PFS были надежными и согласованными во всех предустановленных анализах чувствительности, в том числе PFS согласно оценке исследователя (HR со стратификацией 0,61; 95% CI, 0,50–0,76; P < 0,0001 при использовании двустороннего критерия).

**[0156]** Благоприятный эффект в отношении PFS при применении дурвалумаба неизменно наблюдался во всех предустановленных подгруппах, что определялось демографическими данными пациентов, клинико-патологическими особенностями на исходном уровне и ответом на предшествующее лечение (**фиг. 2**; дополнительные непрогностические факторы представлены на **фиг. 4**). Примечательно, что благоприятный эффект в отношении PFS при применении дурвалумаба наблюдался независимо от экспрессии PD-L1 до сCRT (HR 0,59; 95% CI, 0,43–0,82 при TC < 25% и HR 0,41, 95% CI: 0,26–0,65 при TC ≥ 25%). Благоприятный эффект в отношении PFS был также очевиден у некурящих пациентов и у пациентов с мутациями EGFR.

**[0157]** Медианное TTDM составляло 23,2 месяца (95% CI, 23,2–NR) при применении дурвалумаба по сравнению с 14,6 месяца (95% CI, 10,6–18,6) при применении плацебо (HR 0,52; 95% CI, 0,39–0,69; P < 0,0001 при использовании двустороннего критерия; **фиг. 5**). Кроме того, частота появления новых очагов согласно оцениванию посредством BICR составляла 20,4% при применении дурвалумаба и 32,1% при применении плацебо с более низкими показателями частоты возникновения новых метастазов в головном мозге при применении дурвалумаба (5,5% по сравнению с 11,0% соответственно) (таблица 5).

**Таблица 5.** Частота возникновения новых очагов в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением (BICR)\*

<b>Новый очаг поражения<sup>†</sup></b>	<b>Дурвалумаб (N = 476)</b>	<b>Плацебо (N = 237)</b>
	<i>Количество пациентов (в процентах)</i>	
Любой новый очаг	97 (20,4)	76 (32,1)
Легкие	56 (11,8)	41 (17,3)
Лимфатические узлы	27 (5,7)	27 (11,4)
Головной мозг	26 (5,5)	26 (11,0)
Печень	9 (1,9)	8 (3,4)
Кости	8 (1,7)	6 (2,5)
Надпочечники	3 (0,6)	5 (2,1)
Другое	9 (1,9)	5 (2,1)

\*В соответствии с RECIST v1.1.

†У пациента могло быть более одного нового очага поражения.

BICR = независимая централизованная оценка в слепом режиме; RECIST – критерии оценки ответа при солидных опухолях.

**[0158]** Лечение с помощью дурвалумаба приводило к клинически значимому улучшению ORR согласно BICR (28,4% по сравнению с 16,0% соответственно;  $P < 0,001$ ) (таблица 2); 16,5% и 27,7% пациентов, получавших дурвалумаб и плацебо соответственно, испытывали прогрессирование заболевания (таблица 6). Медианная DoR не была достигнута при применении дурвалумаба по сравнению с 13,8 месяца при применении плацебо (таблица 6; **фиг. 6**). Среди пациентов, отвечавших на дурвалумаб, у 72,8% наблюдался продолжающийся ответ как через 12, так и через 18 месяцев (таблица 6).

**Таблица 6.** Противоопухолевая активность в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением (BICR)

	Дурвалумаб (N = 443)*	Плацебо (N = 213)*
Подтвержденный объективный ответ	126	34
Количество пациентов	28,4 (24,28, 32,89)	16,0 (11,31, 21,59)
% пациентов (95% CI)	<0,001	
P-значение		
Наилучший общий ответ – количество (%)		
Полный ответ	6 (1,4)	1 (0,5)
Частичный ответ	120 (27,1)	33 (15,5)
Стабилизация заболевания	233 (52,6)	119 (55,9)
Прогрессирование заболевания	73 (16,5)	59 (27,7)
Не поддается оценке	10 (2,3)	1 (0,5)
Продолжительность ответа, месяцы		
Медиана (95% CI)	NR	13,8 (6,0, NR)
Продолжающийся ответ на момент прекращения сбора данных – % <sup>†</sup>		
Через 12 месяцев	72,8	56,1
Через 18 месяцев	72,8	46,8

\*Пациенты с поддающимися измерению проявлениями заболевания на исходном уровне.

†Процентные доли рассчитаны по методу Каплана-Мейера.

NR – не достигнуто.

БЕЗОПАСНОСТЬ

[0159] АЕ любой степени тяжести и любой причинной обусловленности происходили у 96,8% и 94,9% пациентов, получавших дурвалумаб и плацебо соответственно (таблица 7). АЕ 3/4 степени тяжести происходили у 29,9% и 26,1% соответственно. Наиболее распространенным АЕ 3/4 степени тяжести была пневмония (4,4% по сравнению с 3,8%). Прекращение лечения вследствие АЕ происходило у 15,4% и 9,8% пациентов в группах, получавших дурвалумаб и плацебо соответственно. Смерть вследствие АЕ происходила у 4,4% и 5,6% пациентов соответственно (таблица 7). АЕ, связанные с лечением, обобщены в таблице 8.

**Таблица 7.** Нежелательные явления любой причинной обусловленности, о которых сообщалось у  $\geq 10\%$  пациентов в любой группе лечения

Явление	Дурвалумаб (N = 475)		Плацебо (N = 234)	
	Любая степень тяжести*	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести*	3 или 4 степень тяжести
	<i>Количество пациентов с явлением (в процентах)</i>			
Любое явление	460 (96,8)	142 (29,9)	222 (94,9)	61 (26,1)
Кашель	168 (35,4)	2 (0,4)	59 (25,2)	1 (0,4)
Пневмонит/лучевой пневмонит <sup>†</sup>	161 (33,9)	16 (3,4)	58 (24,8)	6 (2,6)
Утомляемость	113 (23,8)	1 (0,2)	48 (20,5)	3 (1,3)
Одышка	106 (22,3)	7 (1,5)	56 (23,9)	6 (2,6)
Диарея	87 (18,3)	3 (0,6)	44 (18,8)	3 (1,3)
Гипертермия	70 (14,7)	1 (0,2)	21 (9,0)	0
Снижение аппетита	68 (14,3)	1 (0,2)	30 (12,8)	2 (0,9)
Тошнота	66 (13,9)	0	31 (13,2)	0
Пневмония	62 (13,1)	21 (4,4)	18 (7,7)	9 (3,8)
Артралгия	59 (12,4)	0	26 (11,1)	0
Зуд	58 (12,2)	0	11 (4,7)	0
Сыпь	58 (12,2)	1 (0,2)	17 (7,3)	0
Инфекция верхних дыхательных путей	58 (12,2)	1 (0,2)	23 (9,8)	0
Запор	56 (11,8)	1 (0,2)	20 (8,5)	0
Гипотиреоз	55 (11,6)	1 (0,2)	4 (1,7)	0
Головная боль	52 (10,9)	1 (0,2)	21 (9,0)	2 (0,9)
Астения	51 (10,7)	3 (0,6)	31 (13,2)	1 (0,4)
Боль в спине	50 (10,5)	1 (0,2)	27 (11,5)	1 (0,4)
Скелетно-мышечная боль	39 (8,2)	3 (0,6)	24 (10,3)	1 (0,4)
Анемия	36 (7,6)	14 (2,9)	25 (10,7)	8 (3,4)

\*Нежелательные явления 5 степени тяжести любой причинной обусловленности имели место у 21 пациента (4,4%), получавшего дурвалумаб (n = 4 [0,8%] с пневмонитом, n = 2 [0,4%] с остановкой сердца и n = 1 [0,2%] с каждым из следующего: пневмонии, бактериальной пневмонии, пневмококковой пневмонии, сепсиса, септического шока, кардиомиопатии, сердечно-легочной недостаточности, инфаркта миокарда, расслоения аорты, одышки, эмфиземы, кровохарканья, респираторного дистресса, дыхательной недостаточности, лучевого пневмонита, правожелудочковой недостаточности, повышения уровня натрийуретического пептида головного мозга и неизвестной причины).  
 Нежелательные явления 5 степени тяжести любой причинной обусловленности имели место у 13 пациентов (5,6%), получавших плацебо (n = 3 [1,3%] с каждым из пневмонита и пневмонии и n = 1 [0,4%] с каждым из следующего: стрептококковой пневмонии, вирусной инфекции Западного Нила, остановки сердца, эозинофильного миокардита, кровохарканья, непроходимости кишечника, лучевого пневмонита и неизвестной причины).

†Пневмонит/лучевой пневмонит оценивался исследователями с последующим рассмотрением и вынесением экспертной оценки спонсором исследования. Кроме того, пневмонит, как указано в таблице, является групповым термином, который включает острый интерстициальный пневмонит, интерстициальное заболевание легких, пневмонит и легочный фиброз.

**Таблица 8.** Нежелательные явления, связанные с лечением, о которых сообщалось у  $\geq 5\%$  пациентов в любой группе лечения

Явление	Дурвалумаб (N = 475)		Плацебо (N = 234)	
	Любая степень тяжести*	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести*	3 или 4 степень тяжести
	<i>Количество пациентов с явлением (в процентах)</i>			
Любое явление	322 (67,8)	56 (11,8)	125 (53,4)	10 (4,3)
Утомляемость	62 (13,1)	1 (0,2)	26 (11,1)	0
Гипотиреоз	50 (10,5)	1 (0,2)	1 (0,4)	0
Диарея	46 (9,7)	2 (0,4)	19 (8,1)	2 (0,9)
Пневмонит	43 (9,1)	6 (1,3)	8 (3,4)	2 (0,9)
Сыпь	37 (7,8)	1 (0,2)	13 (5,6)	0
Зуд	33 (6,9)	0	5 (2,1)	0
Гипертиреоз	30 (6,3)	0	3 (1,3)	0
Астения	28 (5,9)	3 (0,6)	15 (6,4)	0

Явление	Дурвалумаб (N = 475)		Плацебо (N = 234)	
	Любая степень тяжести*	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести*	3 или 4 степень тяжести
	<i>Количество пациентов с явлением (в процентах)</i>			
Одышка	28 (5,9)	3 (0,6)	8 (3,4)	0
Снижение аппетита	27 (5,7)	0	7 (3,0)	1 (0,4)
Тошнота	26 (5,5)	0	14 (6,0)	0
Кашель	25 (5,3)	0	4 (1,7)	0

\*Нежелательные явления 5 степени тяжести, связанные с лечением, имели место у 7 пациентов (1,5%), получавших дурвалумаб (n = 4 [0,8%] с пневмонитом и n = 1 [0,2%] с каждым из следующего: кардиомиопатии, правожелудочковой недостаточности, респираторного дистресса, дыхательной недостаточности, повышения уровня натрийуретического пептида головного мозга и лучевого пневмонита). Нежелательные явления 5 степени тяжести, связанные с лечением, имели место у 3 пациентов (1,3%), получавших плацебо (n = 2 [0,9%] с пневмонитом и n = 1 [0,4%] с неизвестной причиной).

**[0160]** Наиболее частыми АЕ, приводившими к прекращению приема дурвалумаба и плацебо, были пневмонит/лучевой пневмонит (6,3% по сравнению с 4,3%) и пневмония (1,1% по сравнению с 1,3%). Пневмонит/лучевой пневмонит любой степени тяжести (3/4 степени тяжести) имел место у 33,9% по сравнению с 24,8% (3,4% по сравнению с 2,6%), и пневмония любой степени тяжести (3/4 степени тяжести) имела место у 13,1% по сравнению с 7,7% (4,4% по сравнению с 3,8%) при применении дурвалумаба и плацебо соответственно.

**[0161]** О АЕ любой степени тяжести, представляющих особый интерес (АЕСІ), независимо от причинной обусловленности, сообщалось у 66,1% и 48,7% пациентов в группах, получавших дурвалумаб и плацебо соответственно. Большинство из них имели 1/2 степень тяжести, при этом показатели частоты возникновения случаев  $\geq 3$  степени тяжести были невысокими ( $< 10\%$ ) в обеих группах лечения. Наиболее частыми АЕСІ любой степени тяжести при применении дурвалумаба по сравнению с плацебо были диарея (18,3% по сравнению с 18,8%), пневмонит (12,6% по сравнению с 7,7%), сыпь (12,2% по сравнению с 7,3%) и зуд (12,2% по сравнению с 4,7%). Об АЕСІ, требующих сопутствующего лечения, сообщалось у 42,1% и 17,1% пациентов соответственно; лечение АЕСІ включало применение стероидов (15,2% по сравнению с 6,8%),

высокодозовых стероидов (8,8% по сравнению с 5,1%), эндокринной терапии (11,6% по сравнению с 1,3%) и других иммунодепрессантов (0,4% в обеих группах).

**[0162]** Об иммуноопосредованных АЕ любой степени тяжести, независимо от причинной обусловленности, сообщалось у 24,2% и 8,1% пациентов, получавших дурвалумаб и плацебо соответственно; об иммуноопосредованных АЕ 3/4 степени тяжести сообщалось у 3,4% и 2,6% пациентов соответственно (таблица 9). Виды лечения иммуноопосредованных АЕ включали применение системных стероидов (14,3% по сравнению с 5,6%), высокодозовых стероидов (8,2% по сравнению с 4,3%), эндокринной терапии (10,7% по сравнению с 1,3%) и других иммунодепрессантов (0,4% в обеих группах).

**Таблица 9.** Иммуноопосредованные нежелательные явления любой степени тяжести\*, о которых сообщалось у  $\geq 1\%$  пациентов в любой группе лечения

Явление	Дурвалумаб (N = 475)		Плацебо (N = 234)	
	Любая степень тяжести <sup>†</sup>	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести <sup>†</sup>	3 или 4 степень тяжести
	<i>Количество пациентов с явлением (в процентах)</i>			
Любое явление	115 (24,2)	16 (3,4)	19 (8,1)	6 (2,6)
Пневмонит	51 (10,7)	8 (1,7)	16 (6,8)	6 (2,6)
Гипотиреоз	44 (9,3)	1 (0,2)	3 (1,3)	0
Гипертиреоз	13 (2,7)	0	0	0
Сыпь	5 (1,1)	2 (0,4)	1 (0,4)	0
Дерматит	5 (1,1)	0	0	0

\*Нежелательное явление, представляющее особый интерес, требующее применения системных стероидов или других иммунодепрессантов и/или, в случае конкретных эндокринных явлений, эндокринной терапии, соответствующей иммуноопосредованному механизму действия, в случае отсутствия четко определенной альтернативной этиологии.

<sup>†</sup>Иммуноопосредованные АЕ 5 степени тяжести имели место у 4 пациентов (0,8%), получавших дурвалумаб, и у 3 пациентов (1,3%), получавших плацебо.

**[0163]** После АЕ пациенты могут продолжать получать лечение с помощью дурвалумаба. Способы лечения раскрыты ниже в таблице 10.

**Таблица 10.** Лечение с помощью дурвалумаба и изменения дозы после нежелательных явлений

<b>Нежелательная реакция</b>	<b>Тяжесть</b>	<b>Модификация дозы</b>
Пневмонит	2 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения 1 степени тяжести или до устранения и до тех пор, пока доза кортикостероидов не будет меньшей, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день, или равной этому значению.
	3 или 4 степень тяжести	Окончательно прекратить прием
Гепатит	В случае, если уровень ALT или AST превышает 3-кратное, но является меньшим, чем 8-кратное значение ULN, или равным ему, или уровень общего билирубина превышает 1,5-кратное, но является меньшим, чем 5-кратное значение ULN, или равным ему	Отложить прием дозы до достижения 1 степени тяжести или до устранения и до тех пор, пока доза кортикостероидов не будет меньшей, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день, или равной этому значению.
	Уровень ALT или AST превышает 8-кратное значение ULN или уровень общего билирубина превышает 5-кратное значение ULN, или одновременно уровень ALT или AST превышает 3-кратное значение ULN и уровень общего билирубина превышает 2-кратное значение ULN без какой-либо другой причины	Окончательно прекратить прием

Колит или диарея	2 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения 1 степени тяжести или до устранения и до тех пор, пока доза кортикостероидов не будет меньшей, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день, или равной этому значению.
	3 или 4 степень тяжести	Окончательно прекратить прием
Гипертиреоз	2-4 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения клинически стабильного состояния
Надпочечниково-вая недостаточность или гипофизит/гипофункция гипофиза	2-4 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения клинически стабильного состояния
Нефрит	В случае, если уровень креатинина соответствует 1,5–3-кратному значению ULN	Отложить прием дозы до достижения 1 степени тяжести или до устранения и до тех пор, пока доза кортикостероидов не будет меньшей, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день, или равной этому значению.
	В случае, если уровень креатинина превышает 3-кратное значение ULN	Окончательно прекратить прием
Сыпь или дерматит	2 степень тяжести в течение более чем 1 недели или 3 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения 1 степени тяжести или до устранения и до тех пор, пока доза кортикостероидов не будет меньшей, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день, или равной этому значению.
	4 степень тяжести	Окончательно прекратить прием

Инфекция	3 или 4 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения клинически стабильного состояния
Реакции, связанные с инфузией	1 или 2 степень тяжести	Прервать инфузию или замедлить ее скорость
	3 или 4 степень тяжести	Окончательно прекратить прием
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	3 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения 1 степени тяжести или до устранения и до тех пор, пока доза кортикостероидов не будет меньшей, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день, или равной этому значению.
	4 степень тяжести	Окончательно прекратить прием
Миокардит	2 степень тяжести	Отложить прием дозы до устранения и завершения постепенного снижения дозы кортикостероидов.
	3 или 4 степень тяжести или любая степень тяжести с положительным результатом биопсии	Окончательно прекратить прием
Миозит/полимиозит	2 или 3 степень тяжести	Отложить прием дозы до достижения 1 степени тяжести или до устранения и до тех пор, пока доза кортикостероидов не будет меньшей, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день, или равной этому значению.  Окончательно прекратить прием, если нежелательная реакция не устраняется до степени тяжести, меньшей или равной 1, в течение периода 30 дней или при наличии признаков дыхательной недостаточности.
	4 степень тяжести	Окончательно прекратить прием
Стойкая нежелательная реакция 2 или 3 степени тяжести (за исключением эндокринопатий)	Нежелательная реакция 2 или 3 степени тяжести, после которой не происходит восстановление до 0 или 1 степени тяжести в течение периода 12 недель после приема последней дозы IMFINZI	Окончательно прекратить прием

Невозможность постепенного снижения дозы кортикостероидов	Невозможность снизить дозу до уровня, меньшего, чем 10 мг преднизона (или его эквивалента) в день или равного этому значению, в течение периода 12 недель после приема последней дозы IMFINZI	Окончательно прекратить прием
Рецидивирующая нежелательная реакция 3 или 4 степени тяжести	Рецидивирующая нежелательная реакция 3 или 4 степени тяжести (тяжелая или опасная для жизни)	Окончательно прекратить прием

**[0164]** Как показано выше, эти способы могли обеспечивать достижение соперевичной конечной точки PFS. Дурвалумаб демонстрировал статистически значимое и устойчивое улучшение PFS более чем на 11 месяцев по сравнению с плацебо (HR 0,52;  $P < 0,0001$ ) у пациентов с местнораспространенным неоперабельным NSCLC. В раскрытии в данном документе представлен наибольший абсолютный благоприятный эффект в отношении PFS, показанный на сегодняшний день в иммунотерапии при любом виде рака или клинической ситуации, и особенно примечательно, что это было достигнуто в популяции, в которой не проводился отбор по биомаркерам. Пациенты со статусом экспрессии PD-L1 TC  $< 25\%$  составляли большую долю участников в данном исследовании, чем пациенты с TC  $\geq 25\%$ . Кроме того, улучшение PFS при применении дурвалумаба было продемонстрировано во всех предустановленных подгруппах, в том числе у пациентов, у которых согласно результатам испытаний в клинической ситуации запущенного или метастатического рака не ожидался ответ.

**[0165]** Было показано, что при применении дурвалумаба исходы являлись клинически значимыми, о чем свидетельствует улучшение всех вторичных конечных точек, как, например, клинически значимое улучшение ORR на 12% по сравнению с плацебо ( $P < 0,001$ ). Кроме того, ответы при применении дурвалумаба были более продолжительными по сравнению с плацебо (медианная DoR не была достигнута по сравнению с 13,8 месяца соответственно). Дурвалумаб также оказывал благоприятное влияние на частоту появления новых метастазов, приводя в том числе к более низкой частоте возникновения новых метастазов в головном мозге.

**[0166]** Дурвалумаб имел благоприятный профиль безопасности в данной популяции, который согласовывался с другими видами иммунотерапии и его известным профилем безопасности в качестве средства монотерапии у пациентов с более тяжелым заболеванием (NSCLC на стадии IIIB/IV). Несмотря на то, что в этом исследовании показатели частоты возникновения некоторых АЕ любой причинной обусловленности, в том числе пневмонита/лучевого пневмонита, были выше при применении как дурвалумаба, так и плацебо, это не было неожиданным в данной клинической ситуации после дозы радикальной сCRT. Кроме того, степень тяжести пневмонита/лучевого пневмонита при применении дурвалумаба была в большинстве случаев низкой, при этом показатели частоты возникновения клинически важных явлений 3/4 степени тяжести были хорошо сбалансированы между двумя группами лечения (3,4% по сравнению с 2,6%) и более низкими, чем показатели, о которых сообщалось в других исследованиях в этой же клинической ситуации. Благоприятный профиль безопасности дурвалумаба после сCRT, который был показан в данном исследовании, может иметь значение в других клинических ситуациях заболеваний.

**[0167]** Данные доклинических исследований позволяют предположить, что после химиотерапии и/или лучевой терапии в опухолевых клетках может повышаться экспрессия PD-L1, что таким образом подавляет активацию иммунной системы. Следовательно, опухоли могут быть более чувствительными к терапии, направленной против PD-L1, после сCRT. Раскрытие в данном документе позволяет предположить, что эффективность применения дурвалумаба наблюдалась независимо от статуса экспрессии PD-L1 до сCRT или типа двухкомпонентного режима терапии с использованием платины. Более того, Dovedi и соавт. предположили, что сопутствующее, но не последовательное введение средства лечения, направленного против PD-L1, вместе с фракционной лучевой терапией может приводить к улучшению выживаемости. Однако данные, раскрытые в данном документе, ясно демонстрируют клинически благоприятный эффект при последовательном введении дурвалумаба в течение периода 42 дней после сCRT.

**[0168]** Данные демонстрируют статистически значимое и клинически значимое улучшение PFS и контролируемый профиль безопасности при применении дурвалумаба после сCRT при неоперабельном NSCLC на стадии III. Эти положительные результаты в популяции пациентов, в которой не проводился отбор, полученные независимо от исходного уровня экспрессии PD-L1 в опухоли до сCRT, позволяют предположить потенциальную новую роль дурвалумаба в этой клинической ситуации и в более общем смысле позволяют предположить, что посредством применения средств иммунотерапии в

комбинированной терапии может быть достигнут дополнительный клинически благоприятный эффект.

### **Другие аспекты**

**[0169]** Из вышеприведенного описания будет очевидным, что в настоящее изобретение, описанное в данном документе, можно вносить видоизменения и модификации для его адаптации к различным вариантам применения и условиям. Такие аспекты также находятся в пределах объема нижеследующей формулы изобретения.

**[0170]** Изложение перечня элементов в любом определении переменной в данном документе включает определения такой переменной в качестве любого отдельного элемента или комбинации (или подкомбинации) перечисленных элементов. Изложение аспекта в данном документе включает такой аспект в качестве любого отдельного аспекта или в комбинации с любыми другими аспектами или их частями.

**[0171]** Все патенты и публикации, упоминаемые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый независимый патент и публикация были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

## ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO: 1

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE  
KYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQG  
TLVTVSS

SEQ ID NO: 3 - VH CDR1

GFTFSRYWMS

SEQ ID NO: 4 – VH CDR2

NIKQDGSEKYYVDSVKG

SEQ ID NO: 5 – VH CDR3

EGGWFGELAFDY

SEQ ID NO: 6 – VL CDR1

RASQRVSSSYLA

SEQ ID NO: 7 – VL CDR2

DASSRAT

SEQ ID NO: 8 – VL CDR3

QQYGSLPWT

## Формула изобретения

1. Способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациента с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.
2. Способ по п. 1, где химиолучевая терапия представляет собой химиолучевую терапию с использованием платины.
3. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.
4. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека содержит:  
CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и  
CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и  
CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и  
CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и  
CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и  
CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.
5. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.
6. Способ по п. 1, где лечение с помощью антитела к PD-L1 человека осуществляют при 10 мг/кг внутривенно Q2W.
7. Способ по п. 1, где PFS увеличивается на по меньшей мере пять месяцев по сравнению с плацебо.
8. Способ по п. 1, где PFS составляет по меньшей мере 13 месяцев.
9. Способ по п. 1, где пациент является (+) по PD-L1.
10. Способ по п. 1, где пациент является (-) по PD-L1.

11. Способ по п. 1, где пациент является (+) по мутации EGFR.
12. Способ по п. 1, где пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип.
13. Способ увеличения общей частоты ответа (ORR) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.
14. Способ по п. 13, где химиолучевая терапия представляет собой химиолучевую терапию с использованием платины.
15. Способ по п. 13, где антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.
16. Способ по п. 13, где антитело к PD-L1 человека содержит:  
CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и  
CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и  
CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и  
CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и  
CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и  
CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.
17. Способ по п. 13, где антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.
18. Способ по п. 13, где лечение с помощью антитела к PD-L1 человека осуществляют при 10 мг/кг внутривенно Q2W.
19. Способ по п. 13, где ORR увеличивается на по меньшей мере 12% по сравнению с плацебо.
20. Способ по п. 13, где пациент является (+) по PD-L1.
21. Способ по п. 13, где пациент является (-) по PD-L1.

22. Способ по п. 13, где пациент является (+) по мутации EGFR.
23. Способ по п. 13, где пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип.
24. Способ увеличения времени до наступления смерти или метастазирования (TTDM) у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.
25. Способ по п. 24, где химиолучевая терапия представляет собой химиолучевую терапию с использованием платины.
26. Способ по п. 24, где антитело к PD-L1 человека содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.
27. Способ по п. 24, где антитело к PD-L1 человека содержит:  
CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и  
CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и  
CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и  
CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и  
CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и  
CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.
28. Способ по п. 24, где антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.
29. Способ по п. 24, где лечение с помощью антитела к PD-L1 человека осуществляют при 10 мг/кг внутривенно Q2W.
30. Способ по п. 24, где TTDM увеличивается на по меньшей мере четыре месяца по сравнению с плацебо.
31. Способ снижения показателей частоты возникновения метастазирования в головном мозге у пациента с неоперабельным NSCLC, при этом способ включает лечение

пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где пациент является пациентом на стадии III, у которого не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

32. Способ по п. 31, где химиолучевая терапия представляет собой химиолучевую терапию с использованием платины.

33. Способ по п. 31, где антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

34. Способ по п. 31, где антитело к PD-L1 человека содержит:

CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и  
CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и  
CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и  
CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и  
CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и  
CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

35. Способ по п. 31, где антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.

36. Способ по п. 31, где лечение с помощью антитела к PD-L1 человека осуществляют при 10 мг/кг внутривенно Q2W.

37. Способ по п. 31, где показатели частоты возникновения метастазирования в головном мозге уменьшаются в течение по меньшей мере пяти месяцев по сравнению с плацебо.

38. Способ лечения пациента с неоперабельным NSCLC на стадии III, при этом способ включает лечение пациента с помощью антитела к PD-L1 человека, где у пациента не наблюдалось прогрессирование после радикальной химиолучевой терапии.

39. Способ по п. 38, где антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

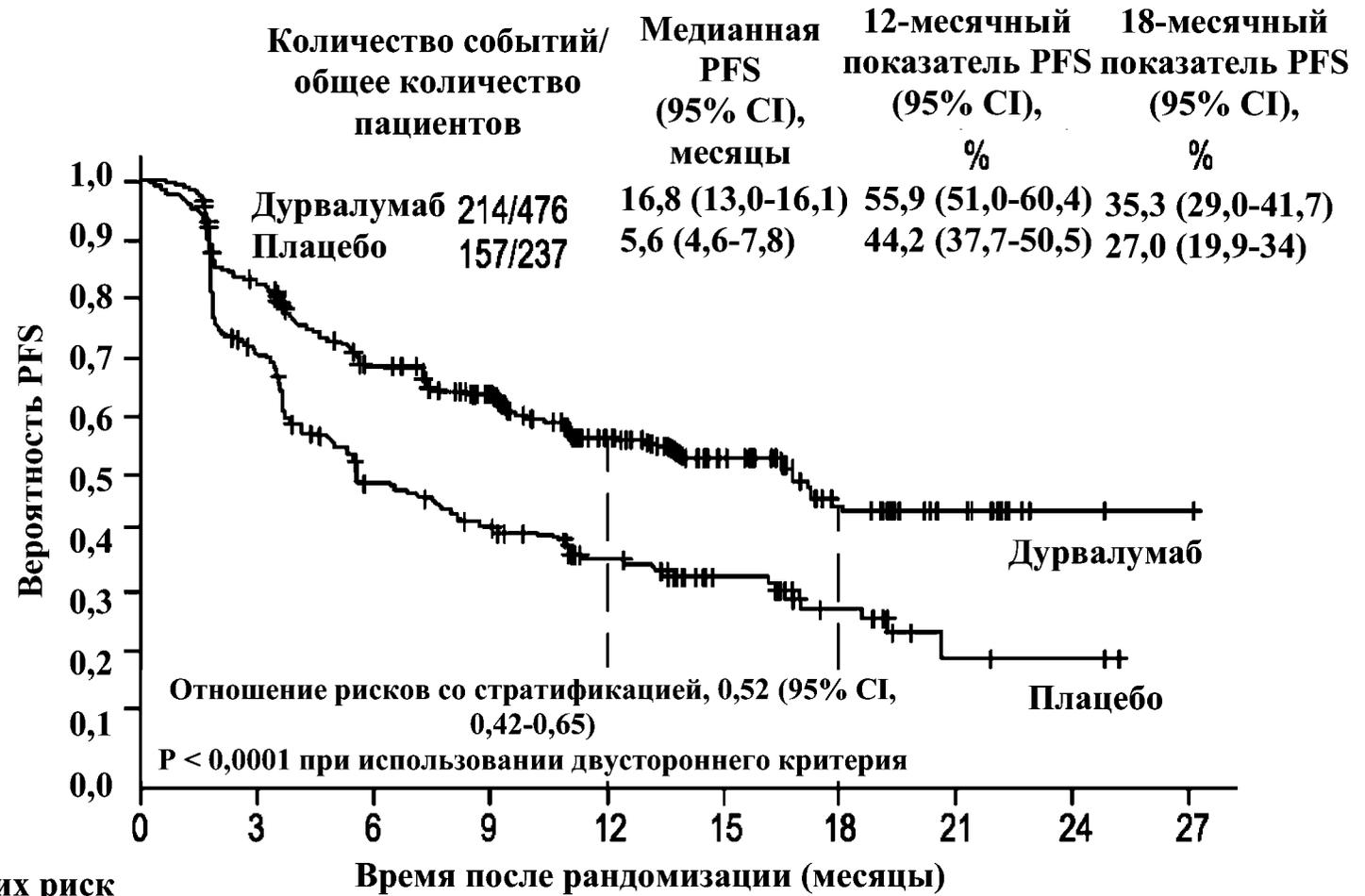
40. Способ по п. 38, где антитело к PD-L1 человека содержит:

CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и  
CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и  
CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и  
CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и  
CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и  
CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

41. Способ по п. 38, где антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.

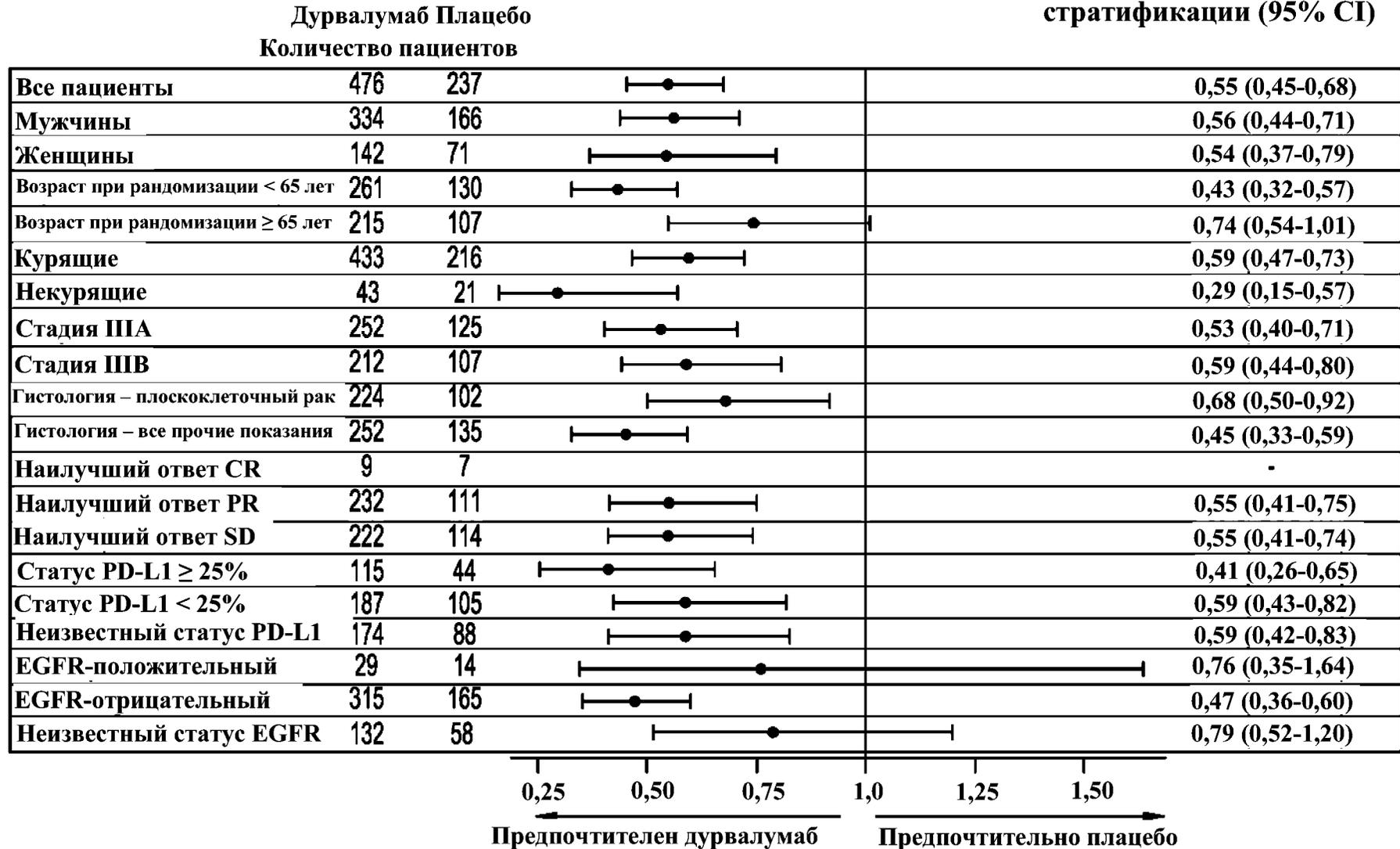
42. Способ по п. 38, где лечение с помощью антитела к PD-L1 человека осуществляют при 10 мг/кг внутривенно Q2W.

**ФИГУРА 1**



## ФИГУРА 2

Отношение рисков без  
стратификации (95% CI)



### ФИГУРА 3



## ФИГУРА 4

Дурвалумаб Плацебо  
Количество пациентов

Отношение рисков без  
стратификации (95% CI)

Тип химиотерапии с использованием гемцитабина	9	5		-
Тип химиотерапии без использования гемцитабина	467	232		0,55 (0,45-0,68)
Цисплатин	266	129		0,51 (0,39-0,68)
Карбоплатин	199	102		0,61 (0,44-0,83)
Цисплатин и карбоплатин	8	5		-
Последнее облучение перед рандомизацией <14 дней	120	62		0,39 (0,26-0,58)
Последнее облучение перед рандомизацией ≥14 дней	356	175		0,63 (0,49-0,80)
Нормальное состояние согласно WHO	234	114		0,56 (0,41-0,75)
Ограниченное состояние согласно WHO	242	123		0,53 (0,40-0,71)
Азия	109	68		0,51 (0,34-0,77)
Европа	217	102		0,62 (0,46-0,84)
Северная Америка и Южная Америка	150	67		0,49 (0,33-0,73)
Европеоиды	337	157		0,58 (0,45-0,75)
Негроиды/Афроамериканцы	12	2		-
Монголоиды	120	72		0,48 (0,32-0,72)
Другие	6	6		-

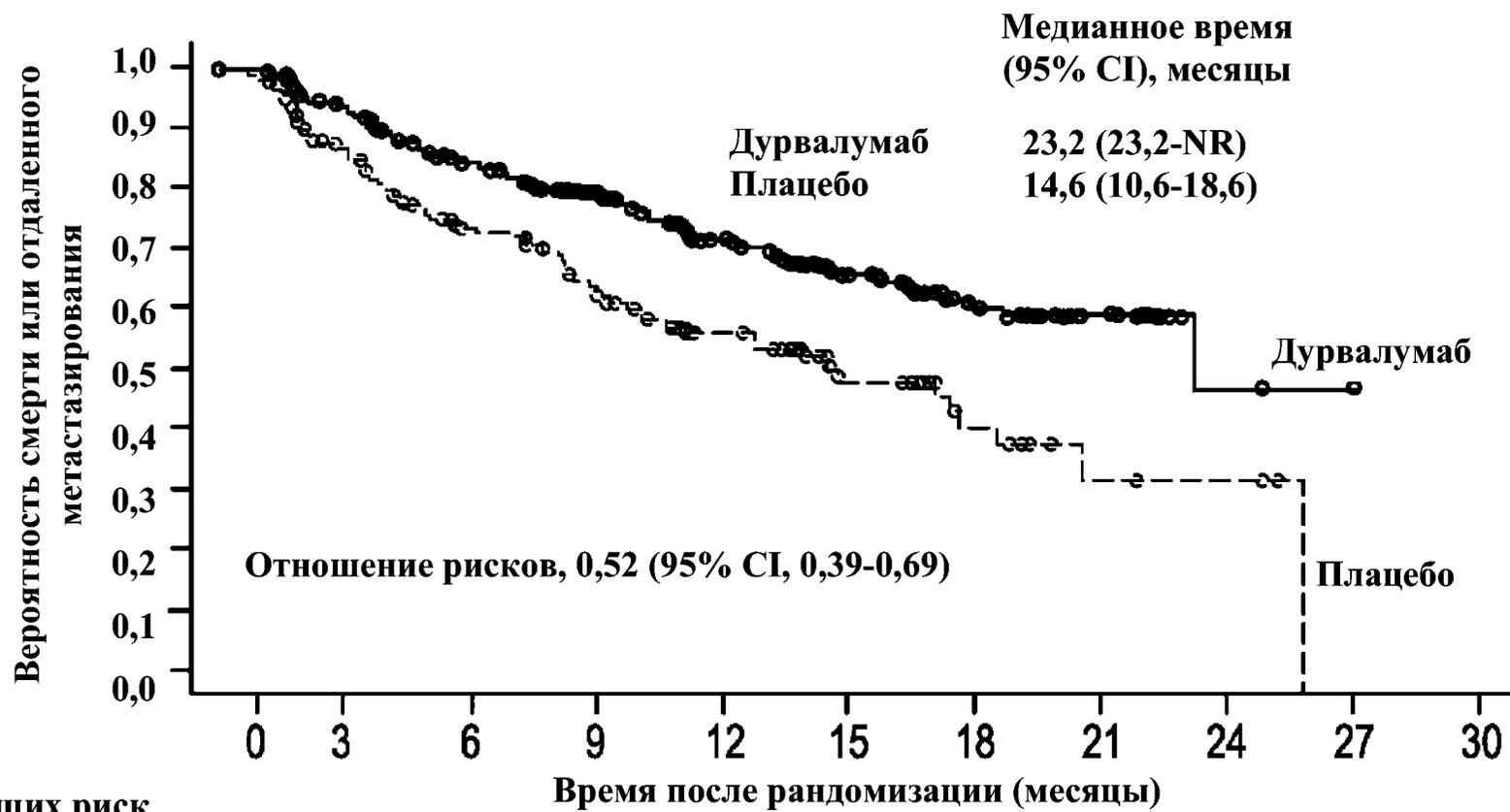
0,2    0,4    0,6    0,8    1,00

← Предпочтителен дурвалумаб

## ФИГУРА 5

<b>Новый очаг поражения*</b>	<b>Дурвалумаб (N = 476)</b>	<b>Плацебо (N = 237)</b>
<b>Любой новый очаг, n (%)</b>	<b>97 (20,4)</b>	<b>76 (32,1)</b>
<b>Лимфатические узлы</b>	<b>27 (5,7)</b>	<b>27 (11,4)</b>
<b>Головной мозг</b>	<b>26 (5,5)</b>	<b>26 (11,0)</b>
<b>Легкие</b>	<b>56 (11,8)</b>	<b>41 (17,3)</b>
<b>Печень</b>	<b>9 (1,9)</b>	<b>8 (3,4)</b>
<b>Надпочечники</b>	<b>3 (0,6)</b>	<b>5 (2,1)</b>
<b>Кости</b>	<b>8 (1,7)</b>	<b>6 (2,5)</b>
<b>Другое †</b>	<b>9 (1,9)</b>	<b>5 (2,1)</b>

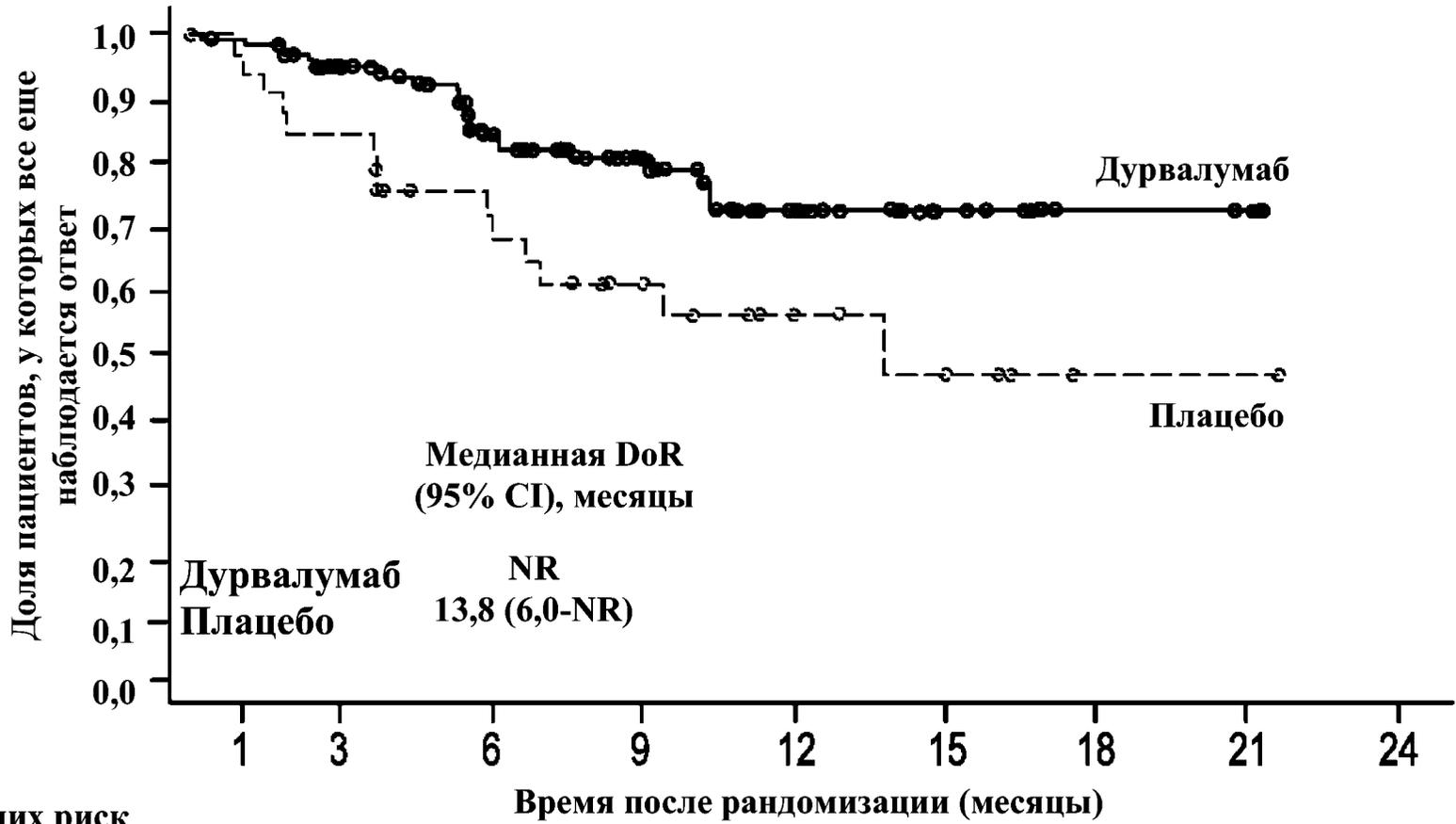
**ФИГУРА 6**



**Количество имеющих риск**

Дурвалумаб	476	407	336	288	173	91	46	22	4	1	0
Плацебо	237	184	129	106	63	32	16	5	4	0	0

**ФИГУРА 7**



**Количество имеющих риск**

Дурвалумаб	126	109	77	49	24	12	4	2	0
Плацебо	34	28	19	13	7	5	1	1	0