

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041901**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/428* (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892587

(22) Дата подачи заявки
2017.05.19

(54) **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛУТАМАТ-МОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ ВМЕСТЕ С
ИММУНОТЕРАПИЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) **62/339,433**

(32) **2016.05.20**

(33) **US**

(43) **2019.04.30**

(86) **PCT/US2017/033690**

(87) **WO 2017/201502 2017.11.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БИОХЭЙВЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)**

(56) **US-A1-20150045401
WO-A1-2016073759**

(KRETSCHMER, BD et al.) 'Riluzole, a glutamate release inhibitor, and motor behavior'; August 1998, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology; Volume 358, Issue 2, abstract only; abstract

(72) Изобретатель:
Корик Владимир (US)

(74) Представитель:
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Строкова О.В., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М. (RU)**

(57) Раскрыты способы лечения рака с использованием комбинации такого иммунотерапевтического средства, как, например, ингибитор контрольной точки PD-1, PD-L1 или CTLA-4, и такого глутамат-модулирующего средства, как рилузол или тригрилузол. Также раскрыты фармацевтические композиции и наборы, содержащие иммунотерапевтические средства и глутамат-модулирующие средства.

041901

B1

041901

B1

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/339433, поданной 20 мая 2016 г.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к применению глутамат-модулирующих средств и иммунотерапевтических противораковых средств для лечения рака.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Глутамат представляет собой преобладающий возбуждающий нейромедиатор, ответственный за регулирование передачи сигналов при нормальной функции мозга. Хотя исследования по передаче сигналов глутаматом были в основном сосредоточены на центральной нервной системе (ЦНС), другие исследования выявили их функциональную роль в периферических тканях. См., например, Skerry T, Genever P, Glutamate signalling in non-neuronal tissues. *Trends Pharmacol Sci* 2001, 22:174-181 и Frati C, Marchese C, Fisichella G, Copani A, Nasca MR, Storfo M, Nicoletti F, Expression of functional mGluS metabotropic glutamate receptors in human meianocytes. *J Cell Physiol* 2000, 183: 364-372.

Глутамат может проявлять свои сигнальные способности, воздействуя на глутаматные рецепторы, которые расположены на поверхности клетки. Глутаматные рецепторы существуют либо в виде ионотропных рецепторов (iGluR), либо в виде метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR). iGluR представляют собой лиганд-управляемые ионные каналы, которые включают в себя рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) и рецепторы не-NMDA [рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA)] (iGluR1-4) и подсемейства каинита (KA) (iGluR5-7, KA1 и KA2). mGluR представляют собой доменные рецепторы, которые опосредуют свой сигнал путем связывания со связывающими гуанозинтрифосфат (GTP) белками (G-белками) и стимулируют вторичные мессенджеры, такие как инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3), диацилглицерин (DAG) и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Различные подтипы mGluR были идентифицированы и сгруппированы в соответствии с их гомологией последовательности, фармакологическим ответом и внутриклеточными вторичными мессенджерами. При связывании лиганда рецепторы группы I, которые состоят из mGluR1 и mGluR5, соединяются через G_q с фосфолипазой C (PLC), что приводит к образованию IP3 и DAG. Группа II содержит mGluR2 и mGluR3, а группа III содержит mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8. Обе группы II и III отрицательно связаны через $G_{i/o}$ с аденилциклазой, приводящей к образованию цАМФ. См., например, Teh J, Chen S, Metabotropic glutamate receptors and cancerous growth, *WIREs Membr Transp Signal* 2012, 1: 211-220. doi: 10.1002/wmts.21, 2011 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Volume 1, March/April 2012.

Глутамат также может быть транспортирован. Транспортёры глутамата были клонированы из центральной нервной системы млекопитающих. Два из них экспрессируются преимущественно в глии (глиальный транспортер глутамата и аспартата (GLAST) и глиальный транспортер глутамата (GLT)) и три в нейронах [EAAC1, транспортер возбуждающих аминокислот (EAAT)4 и EAAT5]. См., например, Seal, R, Amara, S, (1999) Excitatory amino acid transporters: a family in flux. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 431-456. Further information concerning glutamate transport can be found in the literature. See, e.g., Meldrum B, Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology, *J. Nutr.* 130: 1007S-1015S, 2000.

Глутамат также может быть метаболизирован. Реакции метаболизма глутамата могут катализироваться ферментами, которые регулируются активаторами и ингибиторами. Например, превращение L-глутамата в N-ацетил-L-глутамат в присутствии N-ацетилглутаматсинтазы (NAGS) активируется L-аргинином и ингибируется сукцинатом, коферментом A, N-ацетил-L-аспартатом и N-ацетилом-L-глутаматом. См., например, Shigesada K, Tatibana M, N-acetylglutamate synthetase from rat-liver mitochondria. Partial purification and catalytic properties. *Eur J Biochem.* 1978; 84: 285-291. doi: 10.1111/j.14321033.1978.tb12167.x. Аналогичным образом превращение глутамин в глутамат может катализироваться ферментами, которые включают в себя глутаминазу (GLS/GLS2), фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу (PPAT) и глутамин-фруктозо-6-фосфат-трансаминазу (GFPT1 и GFPT2). См., например, Holmes E, Wyngaarden J, Kelley W, Human glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase. Two molecular forms interconvertible by purine ribonucleotides and phosphoribosylpyrophosphate. *J Biol Chem* 1973;248:6035-6040 и Hu C, et al. Molecular enzymology of mammalian Deltal-pyrroline-5-carboxylate synthase. Alternative Splice donor Utilization Generates Isoforms with Different Sensitivity to Ornithine Inhibition. *J Biol Chem.* 1999; 274: 6754-6762. doi: 10.1074/jbc.274.10.6754.

Известно, что глутамин, который служит предшественником глутамата, защищает организм от истощения питательных веществ, окислительного стресса и опухолевого стресса. См., например, Shanware N, et al., Glutamine: pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance. *J Mol Med (Berl)* 2011; 89: 229-236. doi: 10.1007/s0010901107319. В отчетах показано, что аммиак, высвобождаемый из глутамин под действием глутаминаз, регулирует аутофагию в злокачественных клетках посредством процесса, известного как глутаминолиз. См., например, Eng C, et al., (2010) Ammonia derived from glutaminolysis is a diffusible regulator of autophagy. *Sci Signal* 3:ra31. В злокачественных клетках глутаминолиз может служить в качестве топлива для роста и пролиферации клеток посредством синтеза жирных кислот, нуклеотидов

и аминокислот. См., например, Benjamin D, et al., Global profiling strategies for mapping dysregulated metabolic pathways in cancer. *Cell Metab.* 2012;16: 565-577. doi: 10.1016/j.cmet.2012.09.013. Экспрессия глутаминазы может регулироваться фактором транскрипции, c-Myc, который, в свою очередь, регулирует клеточную пролиферацию и гибель клеток в злокачественных клетках предстательной железы человека. См., например, Gao P, et al., c-Myc suppression of miR23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature.* 2009;458: 762-765. doi: 10.1038/nature07823. В опухолях головного мозга, таких как глиомы, было показано, что клетки глиомы могут высвобождать избыточный глутамат во внеклеточное пространство, приводя к связанной с опухолью эпилепсии или судорогам. См., например, Simon M, von Lehe M, Glioma-related seizures: glutamate is the key. *Nat Med.* 2011; 17: 1190-1191. doi: 10.1038/nm.2510. Существуют также предположения, что высвобождение глутамата способствует клеточной пролиферации, инвазии клеток и некрозу опухолей в глиобластоме. См., например, Schunemann D, et al., Glutamate promotes cell growth by EGFR signaling on U87MG human glioblastoma cell line. *Pathol Oncol Res.* 2010; 16: 285-293. doi: 10.1007/s1225300992234. Более подробную информацию о метаболизме глутамата и глутамина можно найти в литературе. См., например, Yelamanchi S., et al., A pathway map of glutamate metabolism, *J Cell Commun Signal.* 2016 Mar; 10(1): 69-76. Doi:10.1007/s12079-015-0315-5 и Chen Land Hengmin C, Targeting Glutamine Induces Apoptosis: A Cancer Therapy Approach, *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 22830-22855; doi:10.3390/ijms160922830.

Рилузол (6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин) представляет собой фармацевтический препарат, который использовался для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS). Недавно было показано, что рилузол характеризуется другими клиническими преимуществами. Например, пероральный прием рилузола два раза в день в общей дозе 100 мг в день может облегчать или лечить нейропсихиатрические симптомы и расстройства, такие как настроение, тревожное расстройство, рефрактерная депрессия, обсессивно-компульсивное беспокойство и т.п. См., например, *Riluzole Augmentation in Treatment-refractory Obsessive-compulsive Disorder*, Yale University (2016) Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Identification No. NCT00523718). Кроме того, есть некоторые признаки того, что рилузол может оказывать антибактериальное действие. См., например, *Riluzole in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery*, Rutgers University (2013) Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Identification No. NCT00866840).

Злокачественные опухоли человека содержат многочисленные генетические и эпигенетические изменения, производящие неоантигены, потенциально узнаваемые иммунной системой. См., например, Sjoblom et al. (2006) *Science* 314:268-74). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, характеризуется мощным противораковым потенциалом с широкой способностью и совершенной специфичностью для реагирования на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование этих признаков адаптивной иммунной системы делает иммунотерапию уникальной среди существующих способов лечения рака.

Противораковая иммунотерапия включает в себя подходы, которые усиливают противоопухолевые иммунные ответы путем адоптивного переноса активированных эффекторных клеток, иммунизации против релевантных антигенов или предоставления неспецифических иммуностимулирующих средств, таких как цитокины. Противораковая иммунотерапия также включает в себя ингибиторы иммунной контрольной точки, которые предоставили новые иммунотерапевтические подходы для лечения рака, включая в себя, например, ингибиторы, которые направленно воздействуют на рецептор Programmed Death-1 (PD-1) и блокируют ингибирующий путь PD-1/лиганд PD-1 и рецептор антигена цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA-4).

PD-1 представляет собой ключевой рецептор иммунной контрольной точки, экспрессируемый активированными Т- и В-клетками, и он опосредует иммуносупрессию. PD-1 является представителем семейства рецепторов CD28, которое включает в себя CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 и BTLA. Были идентифицированы два клеточных гликопротеиновых лиганда для PD-1, лиганд-1 Programmed Death (PD-L1) и лиганд-2 Programmed Death (PD-L2), которые экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках, а также при многих злокачественных заболеваниях человека и, как было показано, снижают активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует сильную противоопухолевую активность в доклинических моделях (см., например, патенты США № 8008449 и 7943743), и использование антител-ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1 для лечения рака было изучено в клинических испытаниях. См., например, Topalian S, et al., Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate antitumor immunity. *Curr Opin Immunol* (2012) 24:207-212; Pardoll D, The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* (2012) 12: 252-264. Ниволумаб (продаваемый компанией Bristol-Myers Squibb, Принстон, Нью-Джерси, США, под торговым наименованием "OPDIVO", также известный как 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) представляет собой полностью человеческое IgG4 (S228P) антитело-ингибитор иммунной контрольной точки PD-1, которое избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя понижающую регуляцию функций противоопухолевой Т-клетки. См., например, патент США № 8008449; Wang et al. (2014); см. также <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (по-

следний доступ: 25 апреля 2017 г.). Пембролизумаб (продаваемый Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, Нью-Джерси, США, под торговым наименованием "KEYTRUDA™", также известный как ламбролизумаб и МК-3475) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, направленное против рецептора PD-1 клеточной поверхности человека. Пембролизумаб описан, например, в патентах США № 8354509 и 8900587; см. также <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=539833> (последний доступ: 25 апреля 2017 г.).

Ипилимумаб (продаваемый компанией Bristol-Myers Squibb Company, Принстон, Нью-Джерси, США, под торговым наименованием "YERVOY™") представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует связывание CTLA-4 с его лигандами B7, тем самым стимулируя активацию Т-клеток и улучшая общую выживаемость у пациентов с меланомой на поздней стадии. Ипилимумаб описан, например, в патенте США № 6984720; см. также <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=38447> (последний доступ: 25 апреля 2017 г.).

Примеры других терапевтических подходов к лечению рака посредством иммунологически нацеленных противораковых средств, включают в себя другие антитела, которые нацеленно воздействуют на различные рецепторы, а также пептиды, белки, малые молекулы, адъюванты, цитокины, онколитические вирусы, вакцины, биспецифические молекулы и клеточные терапевтические средства. См., например, Ott P, et al. Combination immunotherapy: a road map Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2017) 5:16 doi: 10.1186/s40425-017-0218-5 и Hoos A, Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations, Nat Rev Drug Discov. 2016 Apr; 15(4): 235-47. doi:10.1038/nrd.2015.35.

Несмотря на преимущества, получаемые пациентами при лечении рака посредством иммунотерапии, необходимы улучшения. Например, желательны улучшенные ответы пациентов в таких областях, как, например, общая выживаемость, качество жизни, общая частота ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования, результат лечения по оценке пациента, минимальное остаточное заболевание или иммунный ответ.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к комбинированной иммунотерапии, содержащей глутамат-модулирующее средство и иммунотерапевтическое средство для лечения заболеваний, в частности рака. В соответствии с настоящим изобретением теперь может быть возможным обеспечить пациентам более эффективные иммуно-онкологические способы лечения. Пациенты могут испытывать улучшенный ответ в одной или нескольких областях, включая в себя, например, общую выживаемость, качество жизни, общую частоту ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования, результат лечения по оценке пациента, минимальное остаточное заболевание или иммунный ответ.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предлагается способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества глутаматного модулятора и иммунотерапевтического противоракового средства.

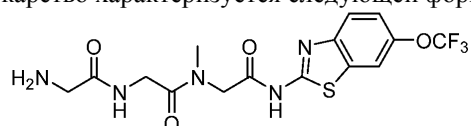
Согласно одному аспекту глутаматный модулятор представляет собой средство, которое способствует модуляции, регуляции, ослаблению или потенцированию: (i) ионотропного глутаматного рецептора; (ii) метаботропного глутаматного рецептора или (iii) транспортера глутамата. Согласно одному аспекту глутаматный модулятор представляет собой средство, которое ингибирует высвобождение глутамата. Согласно одному аспекту глутаматный модулятор представляет собой средство, которое модулирует, регулирует, ослабляет или потенцирует метаболизм глутамата или глутамина. Согласно одному аспекту ионотропный глутаматный рецептор выбирают из NMDA, AMPA и каинита. Согласно одному аспекту метаботропный глутаматный рецептор представляет собой один или несколько из следующих: рецептор группы I, выбранный из mGluR1 и mGluR5; рецептор группы II, выбранный из mGluR2 и mGluR3; или рецептор группы III, выбранный из mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8. Согласно одному аспекту транспортер глутамата экспрессируется в глии или в нейронах.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения глутаматный модулятор выбирают из рилузола, мемантина, н-ацетилцистеина, амантадина, топирамата, прегабалина, ламотригина, кетамина, скетамина, AZD8108, AZD 6765 (ланицемин), BHV-4157 (тригрилузол), декстрометорфана, AV-101, CERC-301, GLY-13 и их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств или аналогов.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения иммунотерапевтическое противораковое средство выбирают из антител, пептидов, белков, малых молекул, адъювантов, цитокинов, онколитических вирусов, вакцин, биспецифических молекул и клеточных терапевтических средств. Согласно одному аспекту иммунотерапевтическое противораковое средство представляет собой ингибитор контрольной точки. Согласно одному аспекту ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор рецептора контрольной точки, выбранный из PD-1, PD-L1 и CTLA-4. Согласно одному аспекту ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба и пидилзумаба. Согласно одному аспекту ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1, выбранное из BMS-936559, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба и MDX-1105. Согласно одному аспекту ингибитор PD-L1 представляет собой пептид. Согласно одному аспекту ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело к CTLA-4, выбранное из ипилимумаба и тремелиумаба.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения глутаматный модулятор и иммунотерапевтическое противораковое средство способны обеспечивать коэффициент выживаемости мышей, составляющий по меньшей мере 2,0 в день 60 (MSR₆₀).

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ модуляции глутамата у пациента, подвергаемого лечению иммунотерапевтическим противораковым средством, предусматривающий контактирование глутаматного рецептора или транспортера глутамата у пациента с глутамат-модулирующим средством в период времени, близкий к времени лечения иммунотерапевтическим противораковым средством. Согласно одному аспекту глутамат-модулирующее средство представляет собой рилузол. Согласно одному аспекту рилузол вводят внутривенно, внутримышечно, парентерально, сублингвально, назально или перорально. Согласно одному аспекту рилузол вводят в форме пролекарства. Согласно одному аспекту пролекарство характеризуется следующей формулой



Согласно одному аспекту контактирование глутаматного рецептора или транспортера глутамата с глутамат-модулирующим средством проводят до, одновременно или после лечения иммунотерапевтическим противораковым средством. Согласно одному аспекту приблизительный период составляет в течение одной (1) недели лечения иммунотерапевтическим противораковым средством.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ сенсibilизации пациента, страдающего от рака, который подвергается лечению иммунотерапевтическим противораковым средством, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества глутамат-модулирующего средства, в период времени, близкий к времени лечения иммунотерапевтическим противораковым средством. Согласно одному аспекту чувствительность способствует усиленной противоопухолевой эффективности. Согласно одному аспекту усиленная противоопухолевая эффективность измеряется увеличением объективной частоты ответа или увеличенной продолжительностью ответа пациента.

Согласно одному аспекту повышенная противоопухолевая эффективность способствует увеличению общей выживаемости пациента. Согласно одному аспекту пациент характеризуется общей выживаемостью, составляющей по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 13 месяцев, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 17 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 19 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 21 месяц, по меньшей мере приблизительно 22 месяца, по меньшей мере приблизительно 23 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 года, по меньшей мере приблизительно 3 года, по меньшей мере приблизительно 4 года или по меньшей мере приблизительно 5 лет после первоначального введения иммунотерапевтического противоракового средства. Согласно одному аспекту общая выживаемость по меньшей мере приблизительно в 1,1 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,2 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,3 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,4 раза, по меньшей мере приблизительно в 1,5 раза, по меньшей мере приблизительно в 2,0 раза или по меньшей мере приблизительно в 3,0 раза превышает общую выживаемость пациента, подвергающегося лечению терапевтически эффективным количеством иммунотерапевтического противоракового средства, но без глутамат-модулирующего средства.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ улучшения ответа у пациента, страдающего от рака, который подвергается лечению иммунотерапевтическим противораковым средством, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества иммунотерапевтического противоракового средства и рилузола или его пролекарства. Согласно одному аспекту иммунотерапевтическое противораковое средство представляет собой ингибитор контрольной точки. Согласно одному аспекту ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор рецептора контрольной точки, выбранного из PD-1, PD-L1 и CTLA-4. Согласно одному аспекту пациента дополнительно подвергают лечению антителом, выбранным из антитела к LAG3, антитела к CD137, антитела к KIR, антитела к TGF β , антитела к IL-10, антитела к B7-H4, антитела к Fas-лиганду, антитела к CXCR4, антитела к мезотелину, антитела к CD20, антитела к CD27, антитела к GITR, антитела к OX40 или любой их комбинацией. Согласно одному аспекту пациента дополнительно подвергают лечению лучевой терапией, химиотерапией, вакциной, цитокином, ингибитором тирозинкиназы, ингибитором анти-VEGF, ингибитором IDO, ингибитором IDO1, ингибитором TGF-бета или любой их комбинацией.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения рак выбирают из рака меланомы, рака почки, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака легкого, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака семенников, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки мат-

ки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака мочеиспускательного канала, рака полового члена, хронических или острых лейкозов, включая в себя острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидных опухолей детского возраста, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования ЦНС, первичной лимфомы ЦНС, ангиогенеза опухоли, опухоли оси позвоночника, глиомы головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, индуцированных окружающей средой форм рака, включая в себя индуцированные асбестом, и любых их комбинаций.

Согласно одному аспекту улучшенный ответ представляет собой одно или несколько из общей выживаемости, качества жизни, общей частоты ответа, продолжительности ответа, выживаемости без прогрессирования, результата лечения по оценке пациента, минимального остаточного заболевания или иммунного ответа.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен набор для лечения пациента, страдающего от рака, причем набор содержит:

(a) иммунотерапевтическое противораковое средство; а также

(b) инструкции по введению иммунотерапевтического противоракового средства в комбинации с глутамат-модулирующим средством в способах по настоящему изобретению. Согласно одному аспекту иммунотерапевтическое противораковое средство выбирают из ниволумаба, пембролизумаба, пидилзумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба, ипилимумаба и тремелиумаба.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусмотрен набор для лечения пациента, страдающего от рака, причем набор содержит:

(a) глутамат-модулирующее средство; а также

(b) инструкции по введению глутамат-модулирующего средства в комбинации с иммунотерапевтическим противораковым средством в способах по настоящему изобретению. Согласно одному аспекту глутамат-модулирующее средство представляет собой рилузол или его пролекарство

Эти и другие аспекты и особенности настоящего изобретения будут очевидны из фигуры и подробного описания.

Описание графических материалов

На чертеже показаны результаты исследования, описанного в примере 1, показывающего выживаемость в животной модели глиобластомы, испытывающей пролекарство рилузола (BHV-4157), антитело к PD-1, отдельно и в комбинации вместе с контролем.

Подробное описание настоящего изобретения

Следующее подробное описание предоставлено, чтобы помочь специалистам в настоящей области техники в осуществлении настоящего изобретения. Специалисты в настоящей области техники могут внести изменения и варианты в описанные в настоящем документе варианты осуществления, не отступая от сущности или объема настоящего раскрытия. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, характеризуются тем же значением, которое обычно понимается специалистом в настоящей области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

Как используется в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в настоящем документе, каждый из следующих терминов характеризуется значением, указанным ниже. Дополнительные определения указаны во всей заявке. В тех случаях, когда термин конкретно не определен в настоящем документе, этому термину присваивается признанный в настоящей области техники смысл специалистами, применяющими этот термин в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

Единственное число относится к одному или более чем одному (то есть, по меньшей мере одному) грамматическому объекту изобретения, если контекст явно не указывает иное. В качестве примера "элемент" означает один элемент или несколько элементов.

Термин "приблизительно" относится к значению или композиции, которая находится в допустимом диапазоне погрешностей для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в настоящей области техники, что будет частично зависеть от того, как измеряется или определяется значение или композиции, т.е. ограничений измерительной системы. Например, "приблизительно" может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения для практики в настоящей области техники. Альтернативно, "приблизительно" может означать диапазон до 10 или 20% (т.е. ± 10 или $\pm 20\%$). Например, приблизительно 3 мг может включать в себя любое количество от 2,7 до 3,3 мг (на 10%) или от 2,4 до 3,6 мг (на 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, термины могут иметь значение до порядка или до 5 раз. Когда конкретные значения или составы указаны в заявке и формуле изобретения, если не указано иное, значение "приблизительно" следует считать допустимым для диапазона ошибок для этого конкретного значения или состава.

Термин "ALS" относится к амиотрофическому боковому склерозу.

Термин "введение" относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в настоящей области техники. Например, пути введения ингибиторов иммунной контрольной точки, например, антитела к PD-1 или антитела к PD-L1, могут включать в себя внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другой парентеральный путь введения, например, посредством инъекции или инфузии. Используемая в настоящем документе фраза "парентеральное введение" означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и включает в себя, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интра-текальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и внутрисуставную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтические противораковые средства, например, ингибиторы иммунной контрольной точки, вводятся через непарентеральный путь, согласно некоторым вариантам осуществления, перорально. Типичные пути введения глутаматных модуляторов, например, рилузола, могут включать в себя буккальный, интраназальный, офтальмологический, пероральный, осмотический, парентеральный, ректальный, сублингвальный, местный, трансдермальный или вагинальный путь введения. Введение также может выполняться, например, однократно, многократно и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов и может представлять собой терапевтически эффективную дозу или субтерапевтическую дозу.

Термин антитело "к антигену" относится, без ограничения, к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело к PD-1 специфически связывается с PD-1, а антитело к CTLA-4 специфически связывается с CTLA-4.

Термин "антигенсвязывающая часть" антитела (также называемого "антигенсвязывающим фрагментом") относится, без ограничения, к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связанным всем антителом.

Термин "антитело" (Ab) относится, без ограничения, к гликопротеиновому иммуноглобулину, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, связанные между собой дисульфидными связями или их антигенсвязывающими частями. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой цепи (сокращенно обозначенную в настоящем документе как V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три константных домена: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (сокращенно обозначенную как V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один константный домен, C_L . Области V_H и V_L можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат домен связывания, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая в себя различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (Clq) классической системы комплемента.

Имуноглобулин может происходить от любого из широко известных изоформ, включая в себя, но без ограничения, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в настоящей области техники и включают в себя, но без ограничения, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. "Изотип" относится, без ограничения, к классу или подклассу антитела (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи. Согласно некоторым вариантам осуществления одна или несколько аминокислот изоформа могут быть мутированы для изменения эффекторной функции. Термин "антитело" включает в себя, в качестве примера, как природные, так и не встречающиеся в природе антитела; моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или отличные от человеческих антитела; полностью синтетические антитела и одноцепочечные антитела. Отличное от человеческого антитело может быть гуманизировано рекомбинантными способами для снижения его иммуногенности у человека. Если четко не указано и если контекст не указывает иначе, термин "антитело" также включает в себя антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеуказанных иммуноглобулинов и включает в себя одновалентный и двухвалентный фрагмент или часть, а также одноцепочечное антитело.

Термин "AUC" (область под кривой) относится к общему количеству лекарственного средства, поглощенного субъектом или подвергнутого воздействию субъекта. Как правило, AUC может быть получена математическим способом на графике концентрации лекарственного средства у субъекта с течением времени, пока концентрация не станет незначительной. Термин "AUC" (область под кривой) также может относиться к частичной AUC в определенных временные интервалы (как это может иметь место при сублингвальной поглощении, которое увеличивало бы AUC в более ранние интервалы времени).

Термин "рак" относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме.

Нерегулируемое деление и рост клеток приводят к образованию злокачественных опухолей, которые вторгаются в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток. "Рак" включает в себя первичный, метастатический и рецидивирующий рак, а также предраковое состояние, то есть состояние неупорядоченной морфологии клеток, которое связано с повышенным риском развития рака. Термин "рак" включает в себя, но без ограничения, следующие пролиферативные заболевания: острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), аденокарциномы, рак детского возраста, связанный с AIDS рак, саркома Капоши, связанная с AIDS лимфома, первичная лимфома ЦНС, рак анальной области, астроцитомы, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, базальноклеточная карцинома, рак кожи (немеланома), рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, семейство опухолей сарком Юинга, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, глиома ствола головного мозга, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли, герминогенные опухоли, краниофарингиома, эпендимома, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, неходжкинская лимфома, карциноидная опухоль, гастроинтестинальная карцинома, сердечные опухоли (сердца), первичная лимфома, рак шейки матки, холангиокарцинома, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронические миелолипролиферативные новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, фунгоидный микоз и синдром Сезари, протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионубластома, экстракраниальная герминогенная опухоль, внегонадная герминогенная опухоль, рак глаза, внутриглазная меланома, ретинобластома, рак фаллопиевой трубы, фиброзная гистиоцитома костей, злокачественная остеосаркома, рак желчного пузыря, рак желудка, гастроинтестинальная карциноидная опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенная опухоль, яичника, семенника, гестационное трофобластное заболевание яичника, семенника, глиома, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), гистиоцитоз, клеток Лангерганса, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, опухоли островковых клеток, панкреатические нейроэндокринные опухоли, саркома Капоши, почки, почечных клеток, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный (ALL), острый миелоидный (AML), хронический лимфоцитарный (CLL), хронический миелоидный (CML), волосатоклеточный, рак губ и полости рта, рак печени (первичный), рак легких, некоклеточный, мелкоклеточный, лимфома, ходжкина, неходжкинская, макроглобулинемия, Вальденстрема, рак мужской молочной железы, меланома, карцинома клеток Меркель, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с окклюзионным первичным, срединная карцинома, включающая ген NUT, рак рта, множественные эндокринные неоплазийные синдромы, множественная миелома/плазмноклеточная опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолипролиферативные новообразования, миелогенный лейкоз, хронический (CML), миелоидный лейкоз, острая (AML) миелома, множественные, миелолипролиферативные новообразования, рак носовой полости и параназального синуса, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легких, рак полости рта, рак губ и ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома костей, рак яичника, пограничная опухоль яичника, рак поджелудочной железы, панкреатические нейроэндокринные опухоли (опухоли островковых клеток), папилломатоз, параганглиома, рак параназального синуса и носовой полости, рак парашитовидной железы, рак полового члена, рак гортани, феохромоцитомы, опухоль гипофиза, плазмноклеточная опухоль/множественная миелома, плеврорлегочная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома ЦНС, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почек, почечной лоханки и мочеточника, рак переходных клеток, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рабдомиосаркома, матки, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточный рак шеи с окклюзионным первичным, метастатическим, желудочный рак (желудка), Т-клеточная лимфома, рак семенников, рак горла, тимомы и карцинома тимуса, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, неизвестный первичный, мочеточника и почечной лоханки, рак мочевого пузыря, рак мочевыводящих путей, рак матки, эндометрия, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемия Вальденстрема и опухоль Вильмса.

Термин "химерное антитело" относится, без ограничения, к антителу, в котором вариабельные области происходят от одного вида, а константные области происходят от другого вида, такому как антитело, в котором вариабельные области происходят от мышинового антитела и константные области происходят от человеческого антитела.

Термин "Стах" означает максимальную концентрацию лекарственного средства в крови, сыворотке, конкретном компартменте или исследуемой области субъекта между введением первой дозы и введением второй дозы. Термин Стах также может относиться к отношениям нормированных доз, если указано.

Термин "цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4" (CTLA-4) относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также называемыми B7-1 и B7-2, соответственно). Термин "CTLA-4" включает в себя человеческие CTLA-4 (hCTLA-4), варианты, изоформы и

видовые гомологи hCTLA-4 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hCTLA-4. Полную последовательность hCTLA-4 можно найти в GenBank, № доступа AAB59385.

Термин "интервал дозирования" относится к количеству времени, которое проходит между несколькими дозами описанного в настоящем документе состава, вводимого субъекту. Интервал дозирования может быть указан как диапазон.

Термин "частота дозирования" относится к частоте введения доз состава, раскрытого в настоящем документе в данный момент времени. Частоту дозирования можно указать как количество доз за определенное время, например, один раз в неделю или один раз в две недели.

Термин "эффективное количество" относится к такому количеству, которого достаточно для достижения предполагаемого результата. Эффективное количество будет варьировать в зависимости от субъекта и состояния заболевания, которое подвергается лечению, тяжести заболевания и способа введения и может быть определено обычным способом специалистом в настоящей области техники.

Термин "постоянная доза" относится к дозе, которая вводится пациенту без учета массы тела или поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, постоянная доза не представляется в виде дозы мг/кг, а скорее как абсолютное количество средства (например, антитела к PD-1). Например, человек массой 60 кг и человек массой 100 кг получали бы одинаковую дозу антитела (например, 240 мг антитела к PD-1).

Термин "фиксированная доза" в отношении композиции по настоящему изобретению относится к двум или более различным терапевтическим средствам в одной композиции, присутствующим в композиции в конкретном (фиксированном) отношении друг к другу. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза основана на массе (например, мг) терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) двух антител. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение составляет по меньшей мере приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно 1:140, приблизительно 1:160, приблизительно 1:180, приблизительно 1:200, приблизительно 200:1, приблизительно 180:1, приблизительно 160:1, приблизительно 140:1, приблизительно 120:1, приблизительно 100:1, приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 2:1 мг первого антитела к мг второго антитела. Например, соотношение 3:1 первого антитела и второго антитела может означать, что флакон может содержать приблизительно 240 мг первого антитела и 80 мг второго антитела или приблизительно 3 мг/мл первого антитела и 1 мг/мл второго антитела.

Термин "человеческое антитело" (HuMAb) относится, без ограничения, к антителу, содержащему переменные области, в которых как каркасная, так и CDR-области происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Антитела человека по настоящему изобретению могут включать в себя аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайтоспецифическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако используемый в настоящем документе термин "человеческое антитело" не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины "человеческие" антитела и "полностью человеческие" антитела используются синонимично.

"Гуманизированное антитело" относится, без ограничения, к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR отличного от человеческого антитела замещены соответствующими аминокислотами, происходящими из человеческих иммуноглобулинов. Согласно одному варианту осуществления гуманизированная форма антитела представляет собой такую, в которой некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR были заменены аминокислотами из человеческих иммуноглобулинов, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в пределах одной или нескольких областей CDR остались неизменными.

Допускаются небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот, если они не отменяют способность антитела связываться с определенным антигеном. "Гуманизированное" антитело сохраняет антигенную специфичность, аналогичную таковой исходного антитела.

Термины "иммунотерапевтическое противораковое средство", "иммунотерапевтическое средство" и "иммуно-онкологическое средство" относятся к средству, которое непосредственно не атакует опухоль, а вместо этого мобилизует иммунную систему посредством адаптивного или врожденного иммунитета

субъекта, и такие средства охватывают широкий спектр средств, включая в себя, например, антитела, пептиды, белки, малые молекулы, адъюванты, цитокины, онколитические вирусы, вакцины, биспецифические молекулы и клеточные терапии. Иммунотерапевтическое противораковое средство включает в себя любое средство, которое нацелено воздействовать на иммунную систему, чтобы привести к противораковым терапевтическим эффектам. Такие мишени и средства включают в себя, но без ограничения: анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-CTLA4 или другие мишени иммунотерапии или ингибиторов контрольных точек.

Термин "иммунотерапия" относится к лечению субъекта, страдающего от заболевания или подверженного риску заражения, или страдающего от рецидива заболевания, способом, предусматривающим индуцирование, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа.

Термин "иммунно-связанный" относится к паттерну клинического ответа, часто наблюдаемому у пациентов с онкологическими заболеваниями, которых подвергают лечению иммунотерапевтическими средствами, которые производят противоопухолевые эффекты, индуцируя специфические для рака иммунные ответы или изменяя собственные иммунные процессы. Этот паттерн ответа характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за начальным увеличением опухолевой нагрузки или появлением новых повреждений, которые при оценке традиционных химиотерапевтических средств будут классифицироваться как прогрессирование заболевания и будут синонимом отказа от лекарственного средства. Соответственно, правильная оценка иммунотерапевтических средств может потребовать долгосрочного мониторинга эффектов этих средств на целевое заболевание.

Термины "в комбинации с" и "в сочетании с" относятся к применению одного способа лечения в дополнение к другому способу лечения. Таким образом, "в комбинации с" или "в сочетании с" относится к применению одного способа лечения до, во время или после введения другого способа лечения субъекту.

"Выделенное антитело" относится, без ограничения, к антителу, которое по существу не содержит других антител, имеющих разные антигенные специфичности (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с PD-1, по существу не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от PD-1). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с PD-1, может характеризоваться перекрестной реактивностью по отношению к другим антигенам, таким как молекулы PD-1 от разных видов. Кроме того, выделенное антитело может быть по существу свободным от другого клеточного материала и/или химических веществ.

Термин "моноклональное антитело" ("mAb") относится, без ограничения, к неприродному препарату молекул антител с одной молекулярной композицией, то есть к молекулам антител, первичные последовательности которых по существу идентичны и которые обладают единственной связывающей специфичностью и сродством к определенному эпитопу. Моноклональное антитело представляет собой пример выделенного антитела. Моноклональные антитела могут быть получены посредством гибридомы, рекомбинантных, трансгенных или других способов, известных специалистам в настоящей области техники.

Термин "коэффициент выживаемости мышей", также называемый "MSR_x", относится к значению, рассчитанному путем деления: (i) процентной выживаемости мышей, подвергнутых лечению иммунотерапевтическим противораковым средством плюс глутамат-модулирующим средством, на (ii) процентную выживаемость мышей, подвергнутых лечению только иммунотерапевтическим противораковым средством, в соответствии с процедурой, изложенной в примере 1 настоящего изобретения, в период времени через "x" дней после имплантации опухоли мышам. Таким образом, MSR₆₀ относится к коэффициенту выживаемости мышей через 60 дней после имплантации опухоли.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солевой форме одного или нескольких соединений или пролекарств, описанных в настоящем документе, которые представлены для увеличения растворимости соединения в желудочном или желудочно-кишечном соках желудочно-кишечного тракта пациента с целью содействия растворению и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соединения, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это применимо. Подходящие соли включают в себя соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как соли кальция, магния и аммония, среди множества других кислот и оснований, хорошо известных в настоящей области фармацевтики.

"Programmed Death-1 (PD-1)" относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на ранее активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами PD-L1 и PD-L2. Используемый в настоящем документе термин "PD-1" включает в себя человеческий PD-1 (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Полную последовательность hPD-1 можно найти под номером доступа в GenBank U64863.

"Лиганд-1 Programmed Death" (PD-L1) представляет собой один из двух гликопротеиновых лигандов на клеточной поверхности для PD-1 (другой - PD-L2), которые подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Используемый в настоящем документе термин "PD-L1" вклю-

часть в себя человеческий PD-L1 (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полную последовательность hPD-L1 можно найти под номером доступа в GenBank Q9NZQ7.

Термин "пролекарство" относится к предшественнику лекарственного средства, которое можно вводить в измененной или менее активной форме. Пролекарство может быть превращено в активную лекарственную форму в физиологических средах путем гидролиза или других метаболических путей. Обсуждение пролекарств приведено в публикации T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series и в Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward V. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Термин "сублингвальное введение" относится к способу введения химического средства или лекарственного средства путем помещения его под язык субъекта.

Термины "субъект" и "пациент" относятся к любому человеку или отличному от человека животному. Термин "отличное от человека животное" включает в себя, но без ограничения, позвоночных животных, таких как нечеловекообразные приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека. Термины "субъект" и "пациент" в настоящем документе взаимозаменяемы.

Термин "субтерапевтическая доза" относится к дозе терапевтического средства (например, антитела или глутаматного модулятора), которая ниже обычной или типичной дозы терапевтического средства при введении отдельно для лечения заболевания (например, рака). Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения терапевтически эффективное количество может включать субтерапевтическую дозу либо иммунотерапевтического противоракового средства, либо глутаматного модулятора, либо того и другого.

Термины "терапевтически эффективное количество", "терапевтически эффективная дозировка" и "терапевтически эффективная доза" средства (также иногда называемого в настоящем документе "лекарственным средством") относятся к любому количеству средства, которое при применении отдельно или в сочетании с другим средством, защищает субъекта от начала заболевания или способствует регрессии заболевания, свидетельствующей об уменьшении тяжести симптомов заболевания, увеличению частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предотвращению нарушений или инвалидности вследствие заболевания. Способность средства стимулировать регрессию заболевания может быть оценена с использованием различных способов, известных специалисту в настоящей области техники, например, у людей во время клинических испытаний, на системах животных моделей, прогнозирующих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в анализах *in vitro*. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив рака. "Ингибирование" развития или рецидива рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или рецидива рака.

Термин "C_{max}" относится к времени или периоду после введения лекарственного средства, когда достигается максимальная концентрация (C_{max}) в крови, сыворотке, конкретном компартменте или исследуемой области субъекта.

Термин "лечение" относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать в себя: (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого еще не было оно диагностировано; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. прекращение его развития; облегчение заболевания или состояния, то есть вызов регресса состояния; или (iii) улучшение или ослабление состояний, вызванных заболеванием, то есть симптомов заболевания. Лечение можно использовать в сочетании с другими стандартными способами лечения или самостоятельно. Лечение или "терапия" субъекта также включает в себя любой выполняемый тип вмешательства или процесс или введение средства, субъекту с целью обращения вспять, облегчения, улучшения, ингибирования, замедления или предотвращения начала, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием.

Термин "основанная на массе доза" относится к вводимой пациенту дозе, которую рассчитывают на основе массы пациента. Например, когда пациент с массой тела 60 кг требует 3 мг/кг антитела к PD-1 в комбинации с 1 мг/кг антитела к CTLA-4, можно получить соответствующие количества антитела к PD-1 (т.е. 180 мг) и антитела к CTLA-4 (то есть 60 мг) сразу из фиксированной дозировки 3:1 антитела к PD-1 и антитела к CTLA-4.

Ингибиторы иммунных контрольных точек предпочтительны для применения в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительные ингибиторы иммунных контрольных точек включают в себя антитела к PD-1, антитела к PD-L1 и антитела к CTLA-4 или любую их комбинацию, которые обеспечивают желаемую эффективность и безопасность. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1, антитело к PD-L1 или их антигенсвязывающие части представляют собой химерное, гуманизованное или человеческое моноклональное антитело или его часть. Согласно некоторым вариантам осуществления для лечения субъекта-человека антитело представляет собой гуманизованное антитело. Согласно другим вариантам осуществления для лечения субъекта-человека антитело представляет собой человеческое антитело. Могут использоваться антитела изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Предпочтительные ингибиторы иммунных контрольных точек, подходящие для использования в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя антитела к PD-1, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и ингибируют иммуносупрессивный эффект сигнального пути PD-1. В любом из предложенных в настоящем документе терапевтических способов антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 включает в себя антигенсвязывающую часть, которая связывается с рецептором PD-1 или PD-L1, соответственно, и проявляет функциональные свойства, аналогичные таковым целых антител в ингибировании связывания лиганда и активации иммунной системы. Согласно одному варианту осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Согласно другому варианту осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 выбрано из человеческих антител 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, описанных в патенте США № 8008449. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 представляет собой MEDI0608 (ранее AMP-514), AMP-224 или BGB-A317 или пидилизумаб (CT-011).

Антитела к PD-1, используемые в соответствии с настоящим изобретением, также включают в себя выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека с другим антителом, например, ниволумабом. Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что эти антитела связываются с той же эпитопной областью антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этим конкретным эпитопом. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела обладают функциональными свойствами, очень сходными с таким антителом, как, например, ниволумаб, благодаря их связыванию с той же эпитопной областью PD-1. Перекрестно конкурирующие антитела могут быть легко идентифицированы на основе их способности перекрестно конкурировать с таким антителом, например, ниволумабом, в стандартных анализах связывания PD-1, таких как анализ *Viacore*, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, публикацию международной заявки WO 2013/173223). Для введения субъектам-людям эти перекрестно конкурирующие антитела могут представлять собой химерные антитела или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в настоящей области техники.

Антитела к PD-1, используемые в способах по настоящему изобретению, также включают в себя антигенсвязывающие части вышеуказанных антител. Антигенсвязывающую функцию антитела можно выполнять фрагментами полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охваченных термином "антигенсвязывающая часть" антитела, включают в себя (i) фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , C_L и C_H ; (ii) фрагмент $F(ab)_2$, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирной области, (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов V_H и C_H , и (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча антитела.

Антитела изотипа IgG₁, IgG₂, IgG₃ или IgG₄ могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающая часть содержит константную область тяжелой цепи, которая представляет собой изотип IgG1 или IgG4 человека. Согласно некоторым другим вариантам осуществления последовательность константной области тяжелой цепи IgG4 антитела к PD-1 или его антигенсвязывающей части содержит мутацию S228P, которая заменяет остаток серина в шарнирной области остатком пролина, как правило, находящимся в соответствующем положении в изотопных антителах IgG1. Эта мутация, которая присутствует в ниволумабе, препятствует обмену плеча Fab с эндогенными антителами IgG4, сохраняя при этом низкую аффинность для активации рецепторов Fc, связанных с антителами IgG4 дикого типа. См., например, Wang et al. (2014). Согласно еще другим вариантам осуществления антитело содержит константную область легкой цепи, которая представляет собой константную область каппа или лямбда человека. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающая часть представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающую часть.

Антитела к PD-1 и к PD-L1 нацелены на один и тот же путь передачи сигналов и, как было показано в клинических испытаниях, проявляют аналогичные уровни эффективности при различных раковых заболеваниях, включая в себя RCC. См., например, Brahmer et al. (2012) *N Engl J Med* 366:2455-65; Topalian et al. (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; WO 2013/173223). Соответственно, антитело к PD-L1 можно заменить антителом к PD-1 в любом из предложенных в настоящем документе терапевтических способов. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (ранее 12A4 или MDX-1105) (см., например, патент США № 7943743, WO 2013/173223). Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A (также известное как RG7446). См., например, Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000 и реферат; патент США № 8217149. Согласно другим вариантам осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736. См., например, Khleif (2013) B: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; Sep. 27-Oct. 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор иммунных контрольных точек, например, антагонист анти-PD-1, используемый в настоящем изобретении, представляет собой слитый белок PD-1 Fc.

Предпочтительные ингибиторы иммунных контрольных точек, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, также включают в себя антитела к CTLA-4. Антитела к CTLA-4 связываются с CTLA-4 человека, чтобы нарушить взаимодействие CTLA-4 с рецептором B7 человека. Поскольку взаимодействие CTLA-4 с B7 преобразует сигнал, приводящий к инактивации Т-клеток, несущих рецептор CTLA-4, нарушение взаимодействия эффективно индуцирует, усиливает или продлевает активацию таких Т-клеток, тем самым индуцируя, усиливая или увеличивая иммунный ответ.

HuMAb, которые специфически связываются с CTLA-4 с высоким сродством, описаны в патенте США № 6984720 и 7605238. Другие моноклональные антитела CTLA-4 описаны, например, в патентах США № 5977318, 6051227, 6682736 и 7034121. Было продемонстрировано, что HuMAb CTLA-4, описанные в патентах США № 6984720 и 7605238, проявляли одну или несколько из следующих характеристик: (a) специфически связываются с CTLA-4 человека с аффинностью связывания, отраженной равновесной константой ассоциации (K_a), составляющей по меньшей мере приблизительно 10^7 M^{-1} или приблизительно 10^9 M^{-1} , или приблизительно от 10^{10} M^{-1} до 10^{11} M^{-1} или выше, как определено посредством анализа Biacore; (b) кинетическая константа ассоциации (k_a), составляющая по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 или приблизительно $10^5 \text{ м}^{-1}\text{с}^{-1}$; (c) кинетическая константа диссоциации (k_d), составляющая по меньшей мере приблизительно 10^3 , приблизительно 10^4 или приблизительно $10^5 \text{ м}^{-1} \text{ с}^{-1}$; и (d) ингибируют связывание CTLA-4 с B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Антитела к CTLA-4, предпочтительные для применения в настоящем изобретении, включают в себя моноклональные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 человека и проявляют по меньшей мере одну, по меньшей мере две или, согласно одному варианту осуществления, по меньшей мере три из предыдущих характеристик. Согласно одному варианту осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. Ипилимумаб представляет собой антитело к CTLA-4, подходящее для применения в описанных в настоящем документе способах. Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует связывание CTLA-4 с его лигандами B7, тем самым стимулируя активацию Т-клеток и предпочтительно улучшая общую выживаемость (OS) у пациентов с раком, например, распространенной меланомой. Другое антитело к CTLA-4, пригодное для настоящих способов, представляет собой тремелимумаб (также известное как CP-675206). Тремелимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG2 к CTLA-4. Тремелимумаб описан, например, в публикации международной заявки WO 2000/122444, публикации патента США № 2012/263677 и публикации международной заявки WO2007/113648 A2.

Антитела к CTLA-4, используемые в раскрытых способах настоящего изобретения, также включают в себя выделенные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 человека и перекрестно конкурируют за связывание с CTLA-4 человека с ипилимумабом или тремелимумабом или связываются с тем же эпитопом CTLA-4 человека, что и ипилимумаб или тремелимумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с CTLA-4 человека или связывают с той же эпитопной областью CTLA-4 человека, что и ипилимумаб или тремелимумаб, представляют собой антитела, содержащие тяжелую цепь изотипа IgG1 человека. Для введения субъектам людям эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела или гуманизированные, или человеческие антитела. Используемые антитела к CTLA-4 также включают в себя антигенсвязывающие части вышеуказанных антител, таких как фрагменты Fab, F(ab')₂, Fd или Fv.

Ингибиторы гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3) также могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением. LAG-3 включает в себя человеческие LAG-3 (hLAG-3), варианты, изоформы и видовые гомологи hLAG-3 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hLAG-3. Термин "человеческий LAG-3" относится к последовательности LAG-3 человека, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 человека, имеющего номер доступа в Genbank NP 002277. Термин "мышинный LAG-3" относится к последовательности LAG-3 мыши, такой как полная аминокислотная последовательность LAG-3 мыши, имеющая номер доступа в Genbank NP_032505. LAG-3 также известен в настоящей области как, например, CD223. Последовательность LAG-3 человека может отличаться от LAG-3 человека с номером доступа Genbank NP_002277, например, наличием консервативных мутаций или мутаций в неконсервативных областях и тем, что LAG-3 имеет по существу ту же биологическую функцию, что и LAG-3 человека с номером доступа Genbank NP_002277. Например, биологическая функция LAG-3 человека заключается в наличии эпитопа во внеклеточном домене LAG-3, который специфически связывается антителом настоящего раскрытия, или биологическая функция LAG-3 человека заключается в связывании с молекулами MHC класса II. Антитела, которые связываются с LAG-3, были описаны, например, в публикации международной заявки WO 025/42424 и в публикации патента США № 2014/0093511 и 2011/0150892. Иллюстративное антитело LAG-3, которое может быть применимо для настоящего изобретения, представляет собой 25F7 (описано в публикации патента США № 2011/0150892). Дополнительным иллюстративным антителом LAG-3, которое может быть применимо в настоящем изобретении, является BMS-986016. Согласно одному варианту осуществления антитело к LAG-3, которое может быть применимо в настоящем изобретении, конкурирует с 25F7 или BMS-986016. Согласно другому варианту осуществления антитело к LAG-3, которое может быть применимо в настоящем изобретении, связывается с тем же эпитопом, что и 25F7 или BMS-986016. Согласно другим вариантам осуществления антитело к LAG-3 содержит шесть CDR 25F7 или BMS-986016.

Средства, которые нацелены на анти-CD137, могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением. Антитела к CD37 специфически связываются и активируют экспрессирующие CD137 иммунные клетки, стимулируя иммунный ответ, в частности цитотоксический Т-клеточный ответ, против опухолевых клеток. Антитела, которые связываются с CD137, описаны в публикации патента США № 2005/0095244 и патентах США № 7288638, 6887673, 7214493, 6303121, 6569997, 6905685, 6355476, 6362325, 6974863 и 6210669. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб (BMS-663513), описанный в патенте США № 7288638 (20Н4.9-IgG4 [10С7 или BMS-663513]). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 представляет собой BMS-663031 (20Н4.9-IgG1), описанный в патенте США № 7288638. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 представляет собой 4Е9 или BMS-554271, описанный в патенте США № 6887673. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 представляет собой анти-тело, раскрытое в патентах США № 7214493; 6303121; 6569997; 6905685 или 6355476. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 представляет собой 1D8 или BMS-469492; 3Н3 или BMS-469497; или 3Е1, описанные в патенте США № 6362325. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 представляет собой анти-тело, раскрытое в выданном патенте США № 6974863 (например, 53А2). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 представляет собой анти-тело, раскрытое в выданном патенте США № 6210669 (например, 1D8, 3В8 или 3Е1). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой PF-05082566 (PF-2566) Pfizer. Согласно другим вариантам осуществления антитело к CD 137, применимое в настоящем изобретении, перекрестно конкурирует с описанными в настоящем документе антителами к CD137. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD137 связывается с тем же эпитопом, что и раскрытое в настоящем документе антитело к CD137.

Средства, которые нацелены на KIR, могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением. Термины "Ig-подобный рецептор цитотоксичности", "рецептор подавления цитотоксичности" или "KIR" относятся к белку или полипептиду, кодируемому геном, который является представителем семейства генов KIR или кДНК, полученной из такого гена. Подробный обзор семейства генов KIR, включая в себя номенклатуру генов KIR и продуктов гена KIR, и номера доступа Genbank для иллюстративных KIR, представлен в публикации "The KIR Gene Cluster" by M. Carrington and P. Norman, доступной на веб-сайте NCBI, сайт под названием Bookshelf (доступный по адресу ncbi.nlm.nih.gov/books). Термин KIR включает в себя человеческий KIR (hKIR), варианты, изоформы и видовые гомологи hKIR и аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с hKIR. Последовательности генов KIR человека и кДНК, а также их белковых продуктов доступны в публичных базах данных, включая в себя GenBank. Неограничивающие иллюстративные записи GenBank для KIR человека имеют следующие номера доступа: KIR2DL1: номер доступа Genbank U24076, NM_014218, AAR16197 или L41267; KIR2DL2: номер доступа Genbank U24075 или L76669; KIR2DL3: номер доступа Genbank U24074 или L41268; KIR2DL4: номер доступа Genbank X97229; KIR2DS1: номер доступа Genbank X89892; KIR2DS2: номер доступа Genbank L76667; KIR2DS3: номер доступа Genbank NM_012312 или L76670 (сплайсированный вариант); KIR3DL1: номер доступа Genbank L41269; и KIR2DS4: номер доступа Genbank AAR26325. KIR может содержать от 1 до 3 внеклеточных доменов и может иметь длинный (то есть более 40 аминокислот) или короткий (то есть менее 40 аминокислот) цитоплазматический хвост. KIR дополнительно описан в международной публикации № WO2014/055648. Примеры антител к KIR были описаны в публикациях международных заявок WO 02/005648, WO2005/003168, WO2005/009465, WO2006/072625, WO2006/072626, WO2008/084106, WO2010/065939, WO2012/071411 и WO2012/160448. Одним из антител к KIR, которое может быть применимо в настоящем изобретении, является лирилумаб (также называемое BMS-986015, IPH2102 или вариант S241P 1-7F9), раскрытый в публикации международной заявки WO2008/084106. Дополнительным антителом к KIR, которое может быть применимо в настоящем изобретении, является 1-7F9 (также называемое IPH2101), описанное в публикации международной заявки WO2006/003179.

Средства, которые нацелены на GITR, могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением. Термины "GITR", "представитель 18 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли", "индуцируемый активацией рецептор семейства TNFR" и "индуцированный глюкокортикоидом связанный с TFR белок" все относятся к белку, который является представителем суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. GITR кодируется геном TNFRSF18 у людей. Это трансмембранный белок из 241 аминокислоты I типа, характеризующийся тремя псевдоповторами цистеина во внеклеточном домене и он специфически защищает от индуцированного Т-клеточным рецептором апоптоза, хотя он не защищает клетки от других апоптотических сигналов, включая Fas-запуск, воздействие дексаметазоном или УФ-облучение. См., например, Nocentini, G, et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci, USA 94:6216-622). Термин GITR включает в себя человеческий GITR (hGITR), варианты, изоформы и видовые гомологи hGITR, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hGITR. Были идентифицированы три изоформы hGITR, все из которых имеют один и тот же внеклеточный домен, за исключением его С-концевой части. Вариант 1 (номер доступа NP_004186) состоит из 241 аминокислоты и представляет собой самый длинный транскрипт. Он содержит дополнительный сегмент кодирования, кото-

рый приводит к сдвигу рамки считывания по сравнению с вариантом 2. Полученный белок (изоформа 1) содержит отчетливый и более короткий С-конец по сравнению с изоформой 2. Вариант 2 (номер доступа NP 683699) кодирует самый длинный белок (изоформа 2), состоящий из 255 аминокислот и является растворимым. Вариант 3 (номер доступа NP 683700) содержит дополнительный сегмент кодирования, который приводит к сдвигу рамки считывания по сравнению с вариантом 2. Полученный белок (изоформа 3) содержит отчетливый и более короткий С-конец по сравнению с изоформой 2, и состоит из 234 аминокислот. Активация GITR увеличивает пролиферацию и функцию эффекторных Т-клеток, а также отменяет подавление, индуцированное активированными Т-регуляторными клетками. Кроме того, стимуляция GITR способствует противоопухолевому иммунитету за счет увеличения активности других иммунных клеток, таких как НК-клетки, антигенпрезентирующие клетки и В-клетки. Примеры антител к GITR были описаны в публикациях международных заявок WO-015/031667, WO-015/184099, WO-015/026,684, WO2006/105021, патентах США № 7812135 и 8388967 и публикациях США № 2009/0136494, 2014/0220002, 2013/0183321 и 2014/0348841. Согласно одному варианту осуществления антитело к GITR, которое может быть применимым для настоящего изобретения, представляет собой TRX518 (описано, например, в Schaer et al. *Curr Opin Immunol.* (2012) Apr; 24(2): 217-224 и публикации WO2006/105021). Согласно другому варианту осуществления антитело к GITR, которое может быть применимо в настоящем изобретении, представляет собой МК4166 или МК1248 и антитела, описанные в WO 02011/028683 и в US 8709424 и содержащие, например, цепь VH, содержащую SEQ ID NO: 104, и цепь VL, содержащую SEQ ID NO: 105, причем SEQ ID NO из WO 02011/028683 или US 8709424). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к GITR представляет собой антитело к GITR, которое описано в WO 025/31667, например, антитело, содержащее CDR 1-3 VH, содержащие SEQ ID NO: 31, 71 и 63 WO 02015/031667, соответственно, и CDR 1-3 VL, содержащие SEQ ID NO: 5, 14 и 30 WO 02015/031667. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к GITR представляет собой антитело к GITR, которое описано в WO 025/184099, например, антитело Hum23 #1 или Hum231#2 или его CDR, или его производное (например, rab1967, rab1975 или rab1979). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к GITR представляет собой антитело к GITR, которое описано в JP2008278814, WO 09/009116, WO 0201072566, US 20140072565, US20140065152 или WO2015/026684, или представляет собой INBRX-110 (INHIBRx), LKZ-145 (Novartis) или MEDI-1873 (MedImmune). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к GITR представляет собой антитело к GITR, которое описано в PCT/US2015/033991 (например, антитело, содержащее переменные области 28F3,18E10 или 19D3).

Без намерения предоставить исчерпывающий список всех иммуно-онкологических средств, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, ниже перечислены некоторые средства, которые коммерчески доступны или находятся в разработке. Примеры антител к PD-1, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, пембролизумаб, ниволумаб, AMP-224, MEDI0680, AMP-514 и REGN2810. Примеры антител к PD-L1, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, атезолизумаб, MDX-1105, дурвалумаб, авелумаб. Примеры антител к CTLA-4, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, ипилимумаб и тремелиумаб. Примеры антител к KIR, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, лирилумаб и NNC0141-0000-0100. Примеры антител к LAG3, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, BMS-986016, IMP321 и МК-4280. Примеры антител к GITR, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, TRX518, МК-4166 и МК-1248. Примеры антител к OX40, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, MEDI6383, MEDI6469 и MOXR0916. Примеры средств IDO/IDO1, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, индоксимод, INCB024360, F001287 и NGL919. Примеры средств TGF-бета, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, сотарацепт, фрезолиумаб, трабедерсен, луканикс, LY2157299 и ACE-536. Примеры антител к CD137, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, урелумаб и утомилумаб. Примером средства CD289/TLT9, которое может быть подходящим для применения в соответствии с настоящим изобретением, является MGN1703. Примеры средств MUC-1/CD227, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, ONT-10 и ASN-004. Примером средства CCF2, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является PF-04136309. Примеры антител CD27, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, варлилумаб и AMG172. Примером антитела к CD40, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является дацетузумаб. Примером антитела SLAMF7/CS1, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является элотузумаб. Примером средства CD20, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является DI-Leu16-IL2. Примером средства CD70, которое мо-

жет быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является ARGX-110. Примеры средств IL-10, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, AM0010 и МК-1966. Примером средства PSA, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является проствак. Примером антитела GP100, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является MDX-1379. Примером средства STAT3, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является AZD9150. Примеры средств IL-12, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, veledimex, INXN-2001, MSB0010360N, иммунопульс, Gen-1 и INO-9012. Примеры средств IL-2, которые могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, MSB0010445 и RG7813/R06895882. Примером средства IL-33, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является алармин IL-33. Примером средства M-CSF, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является PD-0360324. Примером средства hTERT, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является INO-1400. Примером миметического средства SMAC, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является биринапант. Примером средства ImmTACs, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является IMCgp100. Примером средства CD-40, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является RO7009789. Примером средства CD39, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является IPH52. Примером средства CEACAM1, которое может быть пригодным для применения в соответствии с настоящим изобретением, является МК-6018.

Средства, которые нацелены на VEGF, могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением. Фактор роста эндотелия сосудов ("VEGF") представляет собой специфический для эндотелиальных клеток митоген и индуктор ангиогенеза. VEGF играет заметную роль в ангиогенезе и росте и развитии опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист к VEGF представляет собой антитело к VEGF, антигенсвязывающую молекулу или ее фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к VEGF представляет собой бевацизумаб (описанный в патенте США № 7169901) или любое другое антитело VEGF, известное в настоящей области техники, включая в себя ранибизумаб (патент США № 7297334), VGX-100 (патент США № 7423125), r84 (патент США № 8034905), афлиберцепт (патент США № 5952199), LMC-18F1 (патент США № 7972596), LMC-1C11 (PCT/US 2000/02180) и рамуцирумаб (патент США № 7498414).

Средства, которые нацелены на ALK, могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением. Ингибиторы ALK действуют на опухоли с вариациями киназы анапластической лимфомы (ALK), такой как транслокация EML4-ALK. Ингибиторы ALK, которые могут быть применимы в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя кризотиниб (Pfizer; Xalkori™, PF-02341066) со структурой, описанной в WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, page 54 (2011); церитиниб (Novartis, Zykadia™, LDK378) со структурой, описанной в WHO Drug Information, Vol. 28, № 1, page 79 (2014); и алектиниб (Roche/Chugai, Alecensa™, RO542802, CH542802) со структурой, описанной в WHO Drug Information, Vol. 27, № 3, page 70 (2013). Дополнительные примеры ингибиторов ALK включают в себя, например, PF-06463922 (Pfizer), NVP-TAE684 (Novartis), AP26113 (Ariad), TSR-011 (Tesaro), X-396 (Xcovery), CEP-37440 (Cephalon/Teva) и RXDX-101 (Ignyta, NMS-E628, Nerviano). См., например, Wang et al., Med. Chem. Commun. 2014, 5:1266. Кризотиниб представляет собой ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALK) и ее онкогенных вариантов (например, событий слияния ALK и отдельных онкогенных мутаций ALK), а также рецептора фактора роста гепатоцитов (HGFR, c-Met), онкогена 1 c-ros (ROS1) и его онкогенных вариантов, тирозинкиназы (RTK) рецепторов Recepteur d'Origine Nantais (RON), LTK, Trk (TrkA, TrkB, TrkC) и/или инсулинового рецептора. XALKORI™ (кризотиниб) был одобрен в Соединенных Штатах для лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), опухоли которого являются положительными в отношении киназы анапластической лимфомы (ALK), как определено с помощью одобренного FDA теста, а также был одобрен для лечения ALK-положительного NSCLC в Европе, Японии и других юрисдикциях. Кризотиниб, а также его фармацевтически приемлемые соли описаны в WO 2006/0628484, WO2006/021881 и WO2007/066185, а также в патентах США № 7858643, 8217057 и 8785632. Использование кризотиниба при лечении аномального роста клеток, например, рака, опосредуемого ALK или c-MET/HGFR, описано в WO 2007/61617 и патенте США № 7825137. Использование кризотиниба при лечении ROS-опосредованных форм рака описано в WO2013/017989.

Другие антитела могут быть пригодны для применения в соответствии с настоящим изобретением. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к TGF β , описанное в WO2009/073533. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к IL-10, описанное в WO2009/073533. Согласно некоторым другим вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к B7-H4, описанное в WO2009/073533. Согласно некоторым вариантам

там осуществления антитело представляет собой антитело к Fas-лиганду, описанное в WO2009/073533. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к CXCR4, описанное в публикации патента США № 2014/0322208 (например, улокулумаб (BMS-936564)). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к мезотелину, описанное в патенте США № 8399623. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к HER2, например, герцептин (патент США № 5821337), трастузумаб или адо-трастузумаб эмтансин (Kadcyla, например, WO2001/000244). Согласно вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к CD27. Согласно вариантам осуществления антитело к CD-27 представляет собой варлилумаб (также известный как "CDX-1127" и "1F5"), который представляет собой человеческое антитело IgG1, которое является агонистом для CD27 человека, как описано, например, в патенте США № 9169325. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело представляет собой антитело к CD73. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD73 представляет собой CD73.4IgG2C219S.IgG1.

В дополнение к описанным выше антителам другие иммунотерапевтические противораковые средства, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя те, которые функционируют из модальностей, включая в себя пептиды, белки, малые молекулы, адъюванты, цитокины, онколитические вирусы, вакцины, биспецифические молекулы и клеточные терапевтические средства.

В соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы дополнительные онкологические способы и средства, включая в себя, например, хирургическое вмешательство, облучение, лечение другими средствами, антитела и химиотерапию.

Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтическое средство вводят в комбинации с любой химиотерапией, известной в настоящей области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия представляет собой химиотерапию на основе платины. Основанная на платине химиотерапия представляет собой координационные комплексы платины. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия на основе платины представляет собой двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов с платиной. Согласно одному варианту осуществления химиотерапию вводят в одобренной дозе для конкретного показания. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия на основе платины представляет собой цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, недаплатин, триплатин, липоплатин или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия на основе платины представляет собой любую другую химиотерапию на основе платины, известную в настоящей области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия представляет собой нуклеотидный аналог гемцитабина. Согласно одному варианту осуществления химиотерапия представляет собой антимеритол фолата. Согласно одному варианту осуществления антимеритол фолата представляет собой пеметрексед. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия представляет собой таксан. Согласно другим вариантам осуществления таксан представляет собой паклитаксел. Согласно другим вариантам осуществления химиотерапия представляет собой нуклеозидный аналог. Согласно одному варианту осуществления нуклеозидный аналог представляет собой гемцитабин. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия представляет собой любую другую химиотерапию, известную в настоящей области техники.

Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтическое средство вводят в комбинации с ингибитором тирозинкиназы. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор тирозинкиназы представляет собой гефитиниб, эрлотиниб, их комбинации или любой другой ингибитор тирозинкиназы, известный в настоящей области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор тирозинкиназы действует на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтическое средство вводят в комбинации с ингибитором тирозинкиназы Брутона (Btk). Ингибиторы Btk, используемые при лечении рака, включают в себя те, которые описаны в патенте США № 8940725 (Yamamoto et al.) и патенте США № 7514444 (Honigberg et al.), U.S. 2015/0118222 (Levy et al.) и WO2017/059224.

Стандартное лечение различных видов рака хорошо известно специалистам в настоящей области техники. Например, Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN), объединяющая 21 крупный онкологический центр в США, публикует Руководство по клинической практике NCCN по онкологии (NCCN GUIDELINES™), в котором представлена подробная обновленная информация о стандартном лечении различных видов рака (см. NCCN GUIDELINES, 2014).

В качестве примера для лечения опухолей терапевтически эффективное количество иммунотерапевтического средства может ингибировать рост клеток или рост опухоли по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 60% или по меньшей мере приблизительно на 80% относительно не подвергнутых лечению субъектов или, согласно некоторым вариантам осуществления, относительно пациентов, получавших стандартную терапию. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 40 дней или по меньшей мере приблизительно 60 дней. Несмотря на эти

конечные измерения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств также должна учитывать паттерны ответа, "связанные с иммунной системой".

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака с использованием одного или нескольких иммунотерапевтических противораковых средств, например, антитела к PD-1, в виде монотерапии или в комбинации с другими противораковыми средствами и глутамат-модулирующим средством. Согласно одному варианту осуществления рак представляет собой солидную опухоль. Согласно другому варианту осуществления рак представляет собой первичный рак. Согласно другим вариантам осуществления рак представляет собой метастатический или рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой пациента-человека. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой пациента, не подвергавшегося лечению химиотерапией (например, пациента, который ранее не получал никакой химиотерапии). Согласно другим вариантам осуществления субъект получил другую терапию рака (например, химиотерапию), но характеризуется резистентностью или невосприимчивостью к такой другой терапии рака.

Схемы дозирования регулируют таким образом, чтобы обеспечить оптимальный желаемый ответ, например, максимальный терапевтический ответ и/или минимальные побочные эффекты. Согласно некоторым вариантам осуществления способ по настоящему изобретению может использоваться с постоянной дозой или основанной на массе дозой. Согласно другим вариантам осуществления иммунотерапевтическое средство вводят в виде постоянной дозы. Согласно другим вариантам осуществления иммунотерапевтическое средство вводят в виде дозы на основе массы. Для введения антитела к PD-1 в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым средством доза может варьировать от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 7,5 до приблизительно 12,5 мг/кг или от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг/кг массы тела субъекта или от приблизительно 80 мг до по меньшей мере 800 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 700 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 300 мг. Например, дозировки могут составлять приблизительно 0,1, приблизительно 0,3, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 5 или приблизительно 10 мг/кг массы тела или приблизительно 0,3, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3 или приблизительно 5 мг/кг массы тела; или приблизительно 80 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг или приблизительно 800 мг. График дозирования, как правило, разрабатывается для достижения экспозиций, которые приводят к устойчивой занятости рецепторов (RO) на основе типичных фармакокинетических свойств антитела. Иллюстративная схема лечения влечет за собой введение приблизительно раз в неделю, раз в 2 недели, раз в 3 недели, раз в 4 недели, раз в месяц, один раз каждые 3-6 месяцев или дольше. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1, такое как ниволумаб, вводят субъекту один раз каждые 2 недели. Согласно другим вариантам осуществления антитело вводят один раз каждые 3 недели. Дозировка и график могут меняться в течение курса лечения. Например, график дозирования для монотерапии антителом к PD-1 может предусматривать введение антитела: (i) каждые 2 недели приблизительно через 6-недельные циклы; (ii) приблизительно каждые 4 недели в течение приблизительно шести доз, затем приблизительно каждые три месяца; (iii) приблизительно каждые 3 недели; (iv) приблизительно от 3 до 10 мг/кг, а затем приблизительно 1 мг/кг каждые 2-3 недели. Учитывая, что антитело IgG4, как правило, характеризуется периодом полувыведения 2-3 недели, график дозирования антитела к PD-1 по настоящему изобретению предусматривает по меньшей мере от приблизительно 0,3 до по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг массы тела, по меньшей мере от приблизительно 1 до по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг массы тела, или по меньшей мере от приблизительно 1 до по меньшей мере приблизительно 3 мг/кг массы тела, или по меньшей мере от приблизительно 80 до по меньшей мере приблизительно 800 мг при внутривенном введении, причем антитело дается приблизительно каждые 14-21 день через приблизительно 6-недельный или приблизительно 12-недельный цикл до полного ответа или подтвержденного прогрессирующего заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления монотерапия антитела к PD-1 вводится в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирующего заболевания или неприемлемой токсичности. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение антителом или лечение любой комбинацией, описанной в настоящем документе, продолжается в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 1 года, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 лет, по меньшей мере приблизительно 5 лет или по меньшей мере приблизительно 10 лет. Другие примеры доз для иммунотерапевтического противоопухолевого средства могут составлять приблизительно 1-100 мг/кг; например 1, 2, 5, 7,5, 10, 20, 25, 50, 75, 100 мг/кг или любые промежуточные значения.

При использовании в комбинации с другими противораковыми средствами дозировка иммунотерапевтического средства может быть снижена по сравнению с дозой монотерапии. Например, дозировки ниволумаба, которые ниже, чем типичные 3 мг/кг, но не меньше чем 0,001 мг/кг, представляют собой субтерапевтические дозы. Субтерапевтические дозы антитела к PD-1, используемые в способах в настоящем документе, выше чем 0,001 мг/кг и ниже чем 3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления субтерапевтическая доза составляет от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг или от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления субтерапевтическая доза составляет по меньшей мере приблизительно 0,001 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,005 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,01 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,05 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/кг или по меньшей мере приблизительно 1,0 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления субтерапевтическая постоянная доза составляет менее чем приблизительно 240 мг каждые 2 недели, например, приблизительно 160 мг или приблизительно 80 мг каждые две недели. Данные о занятости рецепторов у 15 пациентов, получавших дозу ниволумаба от 0,3 до 10 мг/кг, показывают, что занятость PD-1, по-видимому, не зависит от дозы в этом диапазоне доз. Во всех дозах средняя занятость составляла 85% (диапазон от 70 до 97%), при плато средней занятости 72% (диапазон от 59 до 81%) (Brahmer et al. (2010) J Clin Oncol 28: 3167-75). Согласно некоторым вариантам осуществления дозирование 0,3 мг/кг может обеспечить достаточное воздействие, ведущее к максимальной биологической активности.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза иммунотерапевтического средства представляет собой фиксированную дозу в фармацевтической композиции. Согласно другим вариантам осуществления способ по настоящему изобретению может использоваться с постоянной дозой (дозой, предоставляемой пациенту независимо от массы тела пациента). Например, постоянная доза ниволумаба может составлять приблизительно 240 мг. Например, постоянная доза пембролизумаба может составлять приблизительно 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе приблизительно 240 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе приблизительно 360 мг. Согласно вариантам осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе приблизительно 480 мг. Согласно одному варианту осуществления 360 мг антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз каждые 3 недели. Согласно другому варианту осуществления 480 мг антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента вводят один раз каждые 4 недели.

Ипилимумаб (YERVOY™) одобрен для лечения меланомы в дозе 3 мг/кг внутривенно однократно каждые 3 недели в течение 4 доз. Согласно некоторым вариантам осуществления доза антитела к CTLA-4 представляет собой постоянную дозу, которая предоставляется пациенту независимо от массы тела. Согласно конкретному варианту осуществления постоянная доза антитела к CTLA-4 составляет приблизительно 80 мг.

Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления приблизительно 3 мг/кг представляет собой самую высокую дозу ипилимумаба, используемую в комбинации с антителом к PD-1, хотя согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CTLA-4, такое как ипилимумаб, может вводиться дозированно в пределах диапазона от приблизительно 0,3 до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/кг или от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/кг массы тела приблизительно каждые две или три недели в сочетании с антителом к PD-1, например, ниволумабом. Согласно другим вариантам осуществления ипилимумаб вводят с другим графиком дозирования, отличным от такового для антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ипилимумаб вводят приблизительно каждую неделю, приблизительно каждые две недели, приблизительно каждые три недели, приблизительно каждые четыре недели, приблизительно каждые пять недель, приблизительно каждые шесть недель, приблизительно каждые семь недель, приблизительно каждые восемь недель, приблизительно каждые девять недель, приблизительно каждые десять недель, приблизительно каждые одиннадцать недель, приблизительно каждые двенадцать недель или приблизительно каждые пятнадцать недель.

Дозировки ипилимумаба, которые ниже, чем типичные 3 мг/кг каждые 3 недели, но не меньше чем 0,001 мг/кг, представляют собой субтерапевтические дозировки. Субтерапевтические дозы антитела к CTLA-4, используемые в способах в настоящем документе, выше чем 0,001 мг/кг и ниже чем 3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления субтерапевтическая доза составляет от приблизительно 0,001 до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1 мг/кг или от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления субтерапевтическая доза составляет по меньшей мере приблизительно 0,001 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,005 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,01 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,05 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/кг или по меньшей мере приблизительно 1,0 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинацию антитела к PD-1 или антитела к PD-L1 и

антитела к CTLA-4 вводят внутривенно субъекту в индукционной фазе каждые 2 или 3 недели в течение 1, 2, 3 или 4 введений. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинацию антитела к PD-1 и антитела к PD-L1 вводят внутривенно в индукционной фазе каждые 2 недели или приблизительно каждые 3 недели в течение приблизительно 4 введений. За индукционной фазой следует поддерживающая фаза, в ходе которой субъекту вводится только антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 в дозе приблизительно 0,1, приблизительно 0,3, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 5 или приблизительно 10 мг/кг или приблизительно 40 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 320 мг или приблизительно 400 мг каждые две или три недели до тех пор, пока лечение оказывается эффективным или до тех пор, пока не произойдет неуправляемая токсичность или прогрессирование заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления ниволумаб вводят во время поддерживающей фазы в дозе приблизительно 3 мг/кг массы тела или приблизительно 240 мг каждые 2 недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза антитела к PD-1 или антитела к PD-L1 представляет собой фиксированную дозу в фармацевтической композиции со вторым противораковым средством. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 и антитело к CTLA-4 составлено в виде единственной композиции, причем дозу антитела к PD-1 или антитела к PD-L1 и дозу антитела к CTLA-4 объединяют в соотношении 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:3, 1:1,3:1, 5:1, 10:1,20:1,30:1,40:1 или 50:1.

Для комбинации иммунотерапевтического средства с другими противораковыми средствами эти средства, как правило, вводят в их одобренных дозах. Лечение продолжается до тех пор, пока наблюдается клиническая польза, или до тех пор, пока не произойдет недопустимая токсичность или прогрессирование заболевания. Тем не менее, согласно некоторым вариантам осуществления дозы этих вводимых противораковых средств значительно ниже, чем одобренная доза, то есть субтерапевтическая доза, средства, вводимого в комбинации с иммунотерапевтическим средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтическое противораковое средство вводят в сочетании со стандартом лечения конкретного типа рака. Согласно другим вариантам осуществления иммунотерапевтическое противораковое средство вводят в комбинации с химиотерапией, включающей в себя 5-FU, этопозид и препараты на основе платины, например, карбоплатин или цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтическое противораковое средство вводят до, одновременно или после лучевой терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтическое противораковое средство вводят до, одновременно или после хирургической резекции.

Дозировка и частота варьируют в зависимости от периода полувыведения иммунотерапевтического противоракового средства у субъекта. В общем, человеческие антитела показывают самый длинный период полувыведения, за которым следуют гуманизированные антитела, химерные антитела и отличные от человеческих антитела. Дозировка и частота введения могут варьировать в зависимости от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. При профилактических применениях относительно низкую дозировку, как правило, вводят с относительно небольшими интервалами в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение всю оставшуюся жизнь. При терапевтических применениях иногда требуется относительно высокая дозировка с относительно короткими интервалами, пока прогрессия заболевания не будет уменьшена или не прекратится, или пока пациент не проявит частичное или полное улучшение симптомов заболевания. После этого пациенту можно вводить профилактический режим.

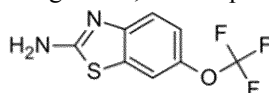
Фактические уровни дозирования активного ингредиента или ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи чрезмерно токсичным для пациента. Выбранный уровень дозирования будет зависеть от множества фармакокинетических факторов, включая в себя активность конкретных композиций по настоящему изобретению, способа введения, времени введения, скорости экскреции конкретного используемого соединения, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, массы, состояния, общего состояния здоровья и предыдущего анамнеза подвергаемого лечению пациента и подобных факторов, хорошо известных в медицине. Композицию по настоящему изобретению, содержащую иммунотерапевтическое средство, можно вводить через один или несколько путей введения с использованием одного или нескольких из множества способов, хорошо известных в настоящей области техники. Как будет понятно специалисту в настоящей области техники, путь и/или способ введения будет варьировать в зависимости от желаемых результатов.

Имунотерапевтические средства по настоящему изобретению могут быть составлены в композиции, например, в фармацевтической композиции, содержащей антитело и фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает в себя любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие абсорбцию средства и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Согласно одному варианту осуществления носитель для содержащей

антитело композиции подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии), тогда как носитель для композиции, содержащей пептид, белок, небольшую молекулу, адъювант, цитокин, онколитический вирус, вакцину, биспецифическую молекулу и клеточное терапевтическое средство, может подходить для непарентерального, например, перорального введения. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей, антиоксидантов, водных и неводных носителей и/или адъювантов, таких как консерванты, смачивающие средства, эмульгаторы и диспергирующие средства.

Глутамат-модулирующие средства, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя любые средства, которые: (a) способствуют модуляции, регулированию, ослаблению или потенцированию: (i) ионотропного глутаматного рецептора; (ii) метаботропного глутаматного рецептора или (iii) транспортера глутамата; (b) ингибируют высвобождение глутамата или (c) модулируют, регулируют, ослабляют или потенцируют метаболизм глутамата или глутамина. Ионотропные глутаматные рецепторы включают в себя NMDA, AMPA и каинит. Метаботропные глутаматные рецепторы включают в себя рецепторы из группы I рецепторов, включающих в себя mGluR1 и mGluR5; группы II, включающей в себя mGluR2 и mGluR3; и группы III, включающей в себя mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8. Транспортеры глутамата могут экспрессироваться в глии или в нейронах. Предпочтительно, глутаматные модуляторы: (i) нормализуют содержание глутамата у пациента; (ii) ослабляют или нормализуют высвобождение глутамата у пациента; или (iii) нормализуют, усиливают или потенцируют поглощение глутамата у пациента. Глутаматные модуляторы могут вызывать снижение содержания глутамина/глутамата или увеличивать циклирование глутамата за счет увеличения экспрессии транспортеров возбуждающих аминокислот, что приводит к уменьшению пролиферативной и эффекторной функции.

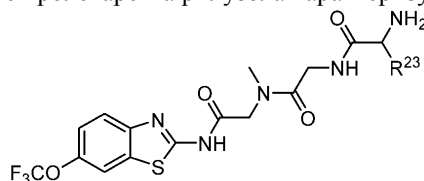
Предпочтительные глутаматные модуляторы выбирают из рилузола, мемантина, н-ацетилцистеина, амантадина, топирамата, прегабалина, ламотригина, кетамина, с-кетамина, AZD8108, AZD 6765 (ланицемин), BHV-4157 (тригрилузол), декстрометорфана, AV-101, CERC -301, GLY-13 и их фармацевтически приемлемых солей, пролекарств или аналогов. Рилузол в настоящее время доступен на рынке в качестве RILUTEK® (риллузол) от Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ и характеризуется структурой, показанной ниже.



6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин.

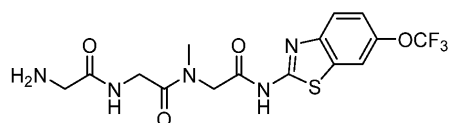
Термин "риллузол" также относится ко всем пролекарствам, энантиомерам или производным и его фармацевтически приемлемым солям, за исключением случаев, когда указано иное. Термин "пролекарство рилузола" относится к соединению, которое представляет собой производное от рилузола с модификацией в нем. Пролекарство рилузола может также относиться к соединению, которое метаболизирует в активную форму рилузола организмом.

Некоторые предпочтительные пролекарства рилузола характеризуются структурой



включая в себя энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли и их комплексы, где R_{23} выбран из группы, содержащей H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CCH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2OH , CH_2OCH_2Ph , $CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH(OH)CH_3$, CH_2Ph , CH_2 (циклогексил), CH_2 (4-OH-Ph), $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$, CH_2 (3-индол), CH_2 (5-имидазол), CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2CONH_2 и $CH_2CH_2CONH_2$. Специалисты в настоящей области техники поймут, что подобные или варианты пролекарства могут быть получены из других глутамат-модулирующих средств. Такие средства могут быть применимы в виде части комбинации настоящего изобретения.

Один особенно предпочтительный глутаматный модулятор, тригрилузол, характеризуется следующей формулой:



Пролекарства рилузола описаны, например, в заявке на патент США № 14/385551, заявке на патент США № 14/410647, заявке согласно PCT с серийным номером PCT/US2016/019773 и заявке согласно PCT с серийным номером PCT/US2016/019787. Сублингвальные составы рилузола, которые обеспечивают стабильность и отличные свойства, описаны в заявке согласно PCT с серийным номером

PCT/US2015/061106 и заявке согласно PCT с серийным номером PCT/US2015/061114.

Глутамат-модулирующие средства могут присутствовать в виде изотопно меченных форм соединений, подробно описанных в настоящем документе. Изотопно меченные соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но без ограничения, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , Cl и I. Различные изотопно меченные соединения настоящего раскрытия представляют собой, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно меченные соединения могут быть применимы в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакции, способах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая в себя анализы распределения в ткани лекарственного средства или субстрата, или при радиоактивном лечении субъектов (например, людей). Также в настоящем документе описаны изотопно меченные соединения, которые представляют собой любые фармацевтически приемлемые соли или гидраты, в зависимости от конкретного случая.

В некоторых вариациях описанные в настоящем документе соединения могут варьировать таким образом, что от 1 до "n" атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменяется на дейтерий, в котором "n" представляет собой число атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму и поэтому применимы для увеличения периода полураспада соединения при введении субъекту. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют известными в настоящей области способами, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода заменены дейтерием.

Меченые дейтерием или замещенные терапевтические соединения настоящего раскрытия могут характеризоваться улучшенными свойствами метаболизма лекарственного средства и фармакокинетики (DMPK), связанными с абсорбцией, распределением, метаболизмом и экскрецией (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, связанные с большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полужизни *in vivo*, сниженными требованиями к дозировке и/или улучшенным терапевтическим индексом. Меченное ^{18}F соединение может быть применимо для исследований PET или SPECT. Изотопно меченные соединения настоящего раскрытия, как правило, могут быть получены путем проведения способов, известных специалистам в настоящей области, путем замены легко доступного изотопно меченого реагента на неизотопно меченный реагент. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в предлагаемых в настоящем документе соединениях.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена изотопическим коэффициентом обогащения. В соединении настоящего раскрытия любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, предназначен для представления любого стабильного изотопа этого атома. Если не указано иное, когда положение обозначено конкретно как "H" или "водород", считается, что положение содержит водород в распространенном природе изотопном составе.

Глутамат-модулирующие средства по настоящему изобретению могут вводиться перорально, сублингвально, интраназально, буккально, подкожно или любым другим подходящим способом доставки. Глутамат-модулирующие средства могут быть в форме пролекарства, которое высвобождает средство в организме, наполнителя с замедленным высвобождением, наполнителя с отсроченным высвобождением или любую другую подходящую форму доставки. Глутамат-модулирующее средство и иммунотерапевтическое средство могут доставляться одновременно или последовательно. Если средства доставляются последовательно, одно средство может быть дозировано введено первым, и разделение времени может предусматривать завершение дозированного введения одного средства полностью до начала дозированного введения другого или их можно смешать во времени. Как правило, глутамат-модулирующее средство вводят в течение времени, близкого к введению иммунотерапевтического противоракового средства, например, в течение 1 недели, 1 дня, 1 часа, 1 минуты до или после иммунотерапевтического противоракового средства или одновременно с иммунотерапевтическим противораковым средством.

Доза глутамат-модулирующего средства для применения с вводимым иммунотерапевтическим средством может зависеть от подлежащего лечению субъекта, включая в себя возраст, пол, массу и общее состояние здоровья. В этом отношении точное количество средства(средств) для введения будет зависеть от усмотрения практикующего врача. При определении эффективного количества глутамат-модулирующего средства и иммунотерапевтического средства, которое нужно вводить при лечении или уменьшении состояний, связанных с симптомами и нарушениями, врач может оценивать клинические факторы, включая в себя тяжести симптомов или прогрессирование нарушений. В некоторых условиях может быть желательным быстрое поглощение глутамат-модулирующего средства или иммунотерапевтического средства. Эффективное количество лечения будет варьировать в зависимости от субъекта и состояния заболевания, которое подвергается лечению, тяжести заболевания и способа введения и может

быть определено обычным способом специалистом в настоящей области техники.

Глутамат-модулирующее средство в составе композиции для лечения рака или симптомов может вводиться в дозе приблизительно 400 мг/день или ниже, приблизительно 300 мг/день или ниже, приблизительно 150 мг/день или ниже, приблизительно 100 мг/день или ниже, приблизительно 70 мг/день или ниже, приблизительно 60 мг/день или ниже, приблизительно 50 мг/день или ниже, приблизительно 42,5 мг/день или ниже, приблизительно 37,5 мг/день или ниже, приблизительно 35 мг/день или ниже, приблизительно 20 мг/день или ниже, приблизительно 17,5 мг/день или ниже, приблизительно 15 мг/день или ниже, приблизительно 10 мг/день или ниже, приблизительно 5 мг/день или ниже или приблизительно 1 мг/день или ниже.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие глутаматный модулятор, как правило, также включают в себя другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, такие как связующие вещества, смазывающие вещества, разбавители, покрытия, разрыхлители, компоненты барьерного слоя, скользящие вещества, красители, усилители растворимости, гелеобразующие средства, наполнители, белки, сопутствующие факторы, эмульгаторы, солубилизирующие средства, суспендирующие средства и их смеси. Специалисту в настоящей области техники будет понятно, какие другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества могут быть включены в композиции согласно настоящему изобретению. Выбор вспомогательных веществ будет зависеть от характеристик композиций и от природы других фармакологически активных соединений в составе. Соответствующие вспомогательные вещества известны специалистам в настоящей области техники (см. "Справочник фармацевтических вспомогательных веществ", пятое издание, 2005 под редакцией Rowe et al., McGraw Hill), и они были использованы для получения нового сублингвального состава с неожиданными свойствами.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые могут быть использованы при получении фармацевтических композиций по настоящему изобретению, могут включать в себя, но без ограничения, такие наполнители, как сахара, включая в себя лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; такие целлюлозные препараты, как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакант из жевательной резинки, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон (ПВП), тальк, сульфат кальция, растительные масла, полиолы, альгиновую кислоту, фосфатные буферные растворы, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, воду без пирогенов и их комбинации. При желании также можно скомбинировать дезинтегрирующие средства, а иллюстративные дезинтегрирующие средства могут представлять собой, но без ограничения, сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия. Композиции могут быть получены любым из способов фармацевтики, но все способы предусматривают стадию объединения одного или нескольких химических средств, как описано выше, с носителем, который составляет один или несколько необходимых ингредиентов. В общем, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены обычными способами, известными в настоящей области техники, например, с помощью обычных средств смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, окружения, лиофилизации и т.п. Глутамат-модулирующие средства, такие как рилузол и их фармацевтически приемлемые соли, могут быть составлены с использованием фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в настоящей области техники, в дозах, подходящих для сублингвального, интраназального или буккального введения. Такие носители позволяют составлять глутамат-модулирующие средства в таких дозированных формах, как таблетки, порошки, пилюли, капсулы, жидкости, гели, пленки, сиропы, суспензии, суспензии и т.п.

Некоторые из глутамат-модулирующих средств можно вводить сублингвально. В заявке согласно РСТ № РСТ/US2015/061106 и заявке согласно РСТ № РСТ/US2015/061114 описан сублингвальный состав рилузола, предпочтительного глутамат-модулирующего средства. Сублингвальный состав может вводиться в эффективном количестве нуждающемся в этом субъекту. Субъект может представлять собой животного или человека. Когда глутамат-модулирующее средство готовят в виде сублингвального состава, сублингвально вводимое химическое средство или лекарственное средство могут диффундировать в капилляры через слизистую оболочку под языком и затем входить в венозную циркуляцию субъекта. Таким образом, сублингвальное введение может иметь преимущества перед пероральным введением, поскольку позволяет прямо или быстрее входить в венозный кровоток без риска деградации в желудочно-кишечном тракте, изменения метаболизма лекарственного средства в печени и т.п.

Сублингвальный состав, используемый в настоящем изобретении, содержит эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, аномеров, энантиомеров, гидратов или пролекарств. Состав обеспечивает достаточную растворимость для введения рилузола в сублингвальный состав при относительно больших дозах и доставляется сублингвально. Состав предпочтительно представляет собой модифицированный перорально дезинтегрирующий состав рилузола. Вспомогательные вещества, включая в себя маннит и желатин, смешивают, солубилизируют водой и деаэрируют перед смешиванием с активным фармацевтическим ингредиентом (или "API"), рилузолом, который размалевывается отдельно. Размер частиц API (D50) составляет менее чем приблизительно 2 микрона. Смесь лиофилизируют путем сверхбыстрого замораживания, а затем лиофилизируют. Состав обладает хорошими вкусовыми качествами. Эффективное количество глутамат-модулирующего средства для сублин-

гвального состава, используемого в настоящем изобретении для достижения более низкой терапевтической дозы, может быть меньше, чем у перорально вводимого средства. Более того, эффективная доза сублингвального состава глутамат-модулирующего средства может составлять приблизительно от 1 до 95% от дозы перорально вводимого средства. В той степени, в которой может быть получен сублингвальный состав иммунотерапевтического средства, она также может иметь улучшенные свойства.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения глутаматный модулятор предоставляется в сублингвальном составе в форме перорально растворяющейся или распадающейся таблетки (ODT). Используемая в настоящем документе ODT может быть получена путем смешивания глутамат-модулирующего средства и/или иммунотерапевтического средства с водорастворимыми разбавителями и сжимается в таблетке. Суспензию, содержащую активный продукт, можно получить с подходящими вспомогательными веществами, и суспензию можно распределить в блистерные упаковки и лиофилизировать. Иллюстративной платформой для подготовки к лиофилизации, которую можно использовать для ODT, является состав ZYDIS® (Catalent, Somerset, NJ, USA). В частности, вспомогательные вещества, включая в себя воду, смешивают, а глутамат-модулирующее средство отдельно измельчают до размера и смешивают со вспомогательными веществами. Затем суспензию подвергают лиофилизации путем сверхбыстрого замораживания и сушки вымораживанием. Другие способы получения ODT могут быть использованы без ограничения, а подробное описание их общих способов было описано, например, в патентах США № 5631023; 5837287; 6149938; 6212791; 6284270; 6316029; 6465010; 6471992; 6471992; 6509040; 6814978; 6908626; 6908626; 6982251; 7282217; 7425341; 7939105; 7993674; 8048449; 8127516; 8158152; 8221480; 8256233 и 8313768, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Некоторые из глутамат-модулирующих средств можно вводить сублингвально. В заявке согласно PCT № PCT/US2015/061106 и заявке согласно PCT № PCT/US2015/061114 описан сублингвальный состав рилузона, предпочтительного глутамат-модулирующего средства. Сублингвальный состав может вводиться в эффективном количестве нуждающемуся в этом субъекту. Субъект может представлять собой животное или человека.

Клиническое или терапевтическое действие глутамат-модулирующего средства, сублингвально составленного, может иметь улучшенный фармакокинетический профиль для фармацевтического средства, который измеряется стандартными параметрами испытания. Когда глутамат-модулирующее средство вводят сублингвально, T_{max} , C_{max} и AUC лекарственного средства могут быть улучшены по сравнению с той же дозой перорально вводимой версии того же соединения. Например, сублингвальный состав глутамат-модулирующего средства может иметь большее C_{max} , чем перорально вводимое глутамат-модулирующее средство, чтобы обеспечить терапевтически благоприятный эффект. Сублингвальный состав глутамат-модулирующего средства может иметь более раннее или меньшее T_{max} , чем перорально вводимое глутамат-модулирующее средство, чтобы обеспечить терапевтически благоприятный эффект, а в некоторых случаях - более быстрый терапевтический эффект. Альтернативно, сублингвальный состав глутамат-модулирующего средства может иметь большую AUC на миллиграмм средства, чем перорально вводимое глутамат-модулирующее средство. Кроме того, поскольку глутамат-модулирующее средство может сделать иммунотерапевтическое средство более эффективным, для достижения тех же результатов может потребоваться меньшее количество иммунотерапевтического средства с уменьшением присутствующих побочных эффектов.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения рака, который предусматривает сублингвальное введение эффективного количества глутамат-модулирующего средства или его фармацевтически приемлемых солей и противоракового иммунотерапевтического средства или его фармацевтически приемлемых солей или пролекарств нуждающемуся в этом субъекту. Комбинацию этих двух лекарственных средств можно вводить в виде однократной дозы в виде комбинированного продукта, вводимого одновременно с использованием одинаковых или разных форматов, или вводить последовательно с использованием тех же или разных форм доставки. Например, если они оба могут быть превращены в таблетку или часть сублингвальной формы, их можно вводить вместе. Аналогично, если иммунотерапевтическое средство можно вводить только инъекцией (болюсной или внутривенной), а глутамат-модулирующее средство можно вводить в том же формате, это также можно использовать для одновременного или последовательного введения. Однако, если иммунотерапевтическое средство может быть доставлено только путем инъекции (например, если оно представляет собой антитело), а глутамат-модулирующее средство может быть доставлено в виде таблетки или сублингвально, доставка этих двух средств может происходить в разных форматах. Дополнительные подробности о конкретных способах введения иммунотерапевтического средства и глутамат-модулирующего средства могут быть определены специалистами в настоящей области техники.

Идентификация нуждающегося в таком лечении субъекта может быть оценена субъектом или специалистом в области здравоохранения и может быть субъективной (например, мнением) или объективной (например, измеримым способом тестирования или диагностики). Идентифицированным субъектом может быть животное или нуждающийся в этом человек, особенно человек. Такое лечение будет подходящим образом вводиться субъектам, особенно людям, страдающим от этого заболевания.

Терапевтический эффект комбинированного продукта, особенно применительно к лечению сим-

птомов, может проявляться в течение от приблизительно нескольких минут до приблизительно часа после его введения. В частности, терапевтический эффект может начинаться в течение приблизительно 1 минуты, в течение приблизительно 2 минут, в течение приблизительно 3 минут, в течение приблизительно 4 минут, в течение приблизительно 5 минут, в течение приблизительно 6 минут, в течение приблизительно 7 минут, в течение приблизительно 8 минут, в течение приблизительно 9 минут, в течение приблизительно 10 минут, в течение приблизительно 11 минут, в течение приблизительно 12 минут, в течение приблизительно 13 минут, в течение приблизительно 14 минут, в течение приблизительно 15 минут, в течение приблизительно 16 минут, в течение приблизительно 17 минут, в течение приблизительно 18 минут, в течение приблизительно 20 минут, в течение приблизительно 60 минут или в течение приблизительно 90 минут после введения. Тем не менее, долгосрочное излечение или облегчение заболевания могут не возникать в течение недель или месяцев после введения.

Влияние на симптомы может поддерживаться в течение приблизительно 1 часа, в течение приблизительно 2 часов, в течение приблизительно 3 часов, в течение приблизительно 4 часов, в течение приблизительно 5 часов, в течение приблизительно 6 часов, в течение приблизительно 7 часов, в течение приблизительно 8 часов, в течение приблизительно 9 часов, в течение приблизительно 10 часов, в течение приблизительно 12 часов, в течение приблизительно 14 часов, в течение приблизительно 16 часов, в течение приблизительно 18 часов, в течение приблизительно 20 часов, в течение приблизительно 22 часов, в течение приблизительно 24 часов, в течение приблизительно 2 дней или в течение приблизительно 3 дней или более после их введения. Следует надеяться, что, как только будут достигнуты долгосрочное влияние на состояние заболевания, заболевание и симптомы исчезнут навсегда.

Типичные кратности приема для глутамат-модулирующих средств включают в себя один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз в два дня, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, раз в две недели, один или два раза в месяц и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления иммунотерапевтическая терапия по настоящему изобретению (например, введение антитела к PD-1 или антитела к PD-L1 и, необязательно, другого противоракового средства) в комбинации с глутаматным модулятором эффективно увеличивает продолжительность выживаемости субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная терапия по настоящему изобретению увеличивает продолжительность выживаемости субъекта по сравнению со стандартными способами лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия по настоящему изобретению увеличивает общую выживаемость субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 13 месяцев, по меньшей мере приблизительно 14 месяцев, по меньшей мере приблизительно 15 месяцев, по меньшей мере приблизительно 16 месяцев, по меньшей мере приблизительно 17 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 19 месяцев, по меньшей мере приблизительно 20 месяцев, по меньшей мере приблизительно 21 месяц, по меньшей мере приблизительно 22 месяца, по меньшей мере приблизительно 23 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 года, по меньшей мере приблизительно 3 года, по меньшей мере приблизительно 4 года или по меньшей мере приблизительно 5 лет после введения. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность выживаемости или общая выживаемость субъекта увеличивается по меньшей мере приблизительно на 5%, по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно на 15%, по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 25%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50% или по меньшей мере приблизительно на 75% по сравнению с другим субъектом, получающим только стандартное лечение. Согласно другим вариантам осуществления продолжительность выживаемости или общая выживаемость субъекта увеличивается по меньшей мере приблизительно на 1 месяц, по меньшей мере приблизительно на 2 месяца, по меньшей мере приблизительно на 3 месяца, по меньшей мере приблизительно на 4 месяца, по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно на 1 год, по меньшей мере приблизительно на восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно на 2 года, по меньшей мере приблизительно на 3 года, по меньшей мере приблизительно на 4 года или по меньшей мере приблизительно на 5 лет по сравнению с другим субъектом, который подвергается только стандартному лечению.

Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная терапия по настоящему изобретению эффективно увеличивает продолжительность выживаемости субъекта без прогрессирования. Например, выживаемость субъекта без прогрессирования увеличивается по меньшей мере приблизительно на 2 недели, по меньшей мере приблизительно на 1 месяц, по меньшей мере приблизительно на 2 месяца, по меньшей мере приблизительно на 3 месяца, по меньшей мере приблизительно на 4 месяца, по меньшей мере приблизительно на 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно на 1 год, по сравнению с другим субъектом, который подвергается только стандартному лечению. Согласно некоторым вариантам осуществления после введения иммунотерапевтического средства (например, антитела к PD-1 или антитела к PD-L1) в комбинации с глутаматным модулятором субъект проявляет общую частоту ответа, составляющую по меньшей мере приблизительно 30, 35, 36, 37, 39, 40, 45 или 50%, по сравнению с часто-

той ответа после введения стандартного лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная терапия по настоящему изобретению обеспечивает улучшенный ответ на лечение, который может, например, представлять собой одно или несколько из следующего: общая выживаемость, качество жизни, общая частота ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования, результат лечения по оценке пациента, минимальное остаточное заболевание или иммунный ответ.

Предпочтительным глутамат-модулирующим средством является рилузол, а предпочтительным иммунотерапевтическим средством является ингибитор контрольной точки, такое как антитело к PD-1. По-видимому, глутаматные модуляторы могут сделать раковые клетки более восприимчивыми к противораковым средствам, таким как иммунотерапевтические средства. Кроме того, глутаматные модуляторы могут сенсбилизировать пациента для более эффективного лечения иммунотерапевтическими средствами.

Также в объем настоящего изобретения входят наборы, содержащие иммунотерапевтическое средство (например, антитело к PD-1 и антитело к PD-L1) и/или глутаматный модулятор (например, рилузол) и, необязательно, другое противораковое средство для терапевтического применения. Наборы, как правило, включают в себя этикетку, указывающую на предполагаемое применение содержимого набора, и инструкции по применению. Термин "этикетка" означает любую запись или записанный материал, поставляемый на наборе или с набором, или который в противном случае прилагается к набору. Согласно некоторым вариантам осуществления для лечения пациентов-людей набор содержит антитело к PD-1 человека или антитело к PD-L1 человека, раскрытое в настоящем документе, например, ниволумаб или пембролизумаб. Согласно другим вариантам осуществления набор содержит антитело к CTLA-4 человека, раскрытое в настоящем документе, например, ипилимумаб или тремелиумаб. Согласно другим вариантам осуществления набор содержит глутамат-модулирующее средство, например, рилузол или тригрилозол.

Было показано, что множество солидных злокачественных новообразований сверхэкспрессирует фосфатно-зависимую глутаминазу (GLS), которая превращает глутамин в глутамат, еще раз подчеркивая роль глутамин в метаболизме рака. Однако глутамат является ключевым банком азотных "отходов" и критичен в различных клеточных метаболических путях. Как таковое, снижение содержания глутамин/глутамата для иммунных клеток может снизить пролиферативную и эффекторную функцию, ограничивая противоопухолевую иммунную реакцию. Хотя этот эффект ясен для производящих GLS опухолевых клеток, глутаматные рецепторы обнаруживаются в ряде других опухолевых клеток, и считается, что эта комбинированная терапия может быть эффективной и для этих клеток.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. В некоторых примерах используются сокращения, которые известны специалистам в настоящей области техники или легко доступны из документов, приведенных в примерах, например, "Резюме характеристик продукта", опубликованных Европейским агентством по лекарственным средствам.

Пример 1.

В этом примере эффекты глутаматного модулятора, BHV-4157, в комбинации с иммунотерапевтическим средством, антителом к PD-1, сравнивали с ним одним в модели глиомы, как по существу описано в публикации Zeng, J., et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2013 1 июня; 86 (2): 343-349, часть которой воспроизводится ниже.

Клетки.

Клетки GL261-Luc выращивают в модифицированной Дюльбекко среде Игла (DMEM) +10% фетальной бычьей сыворотки +1% пенициллинстрептомицина при 37°C в увлажненном инкубаторе, поддерживаемом при 5% CO₂ и 5% O₂ (Gibco).

Модель опухоли.

Самок мышей C57BL/6J (Harlan) возрастом от 4 до 6 недель или от 6 до 8 недель использовали для экспериментов с ортотопической глиомой, как описано в Sonabend AM, Velicu S, Ulasov IV, et al. A safety and efficacy study of local delivery of interleukin12 transgene by PPC polymer in a model of experimental glioma. *Anticancer Drugs*. 2008; 19:133-142. Для развития сингенных глиом 130000 клеток GL261-Luc стереотактически инъецировали в объеме 1 мкл в левый стриатум в течение 1 минуты в следующие координаты: 1 мм спереди, 1 мм латерально от брегмы и 3 мм в глубину от поверхности коры. Опухолевую нагрузку контролируют путем визуализации люциферазы в дни 7, 21 и 35 после имплантации, и мышей случайным образом распределяют в группы для лечения на основе опухолевого излучения, так что среднее излучение опухоли в каждой группе приблизительно эквивалентно. Животных подвергают эвтаназии, когда они показывают предопределенные признаки неврологического дефицита (неспособность перемещаться, потеря веса >20% массы тела, летаргия, сгорбленная поза). Частота приживления опухоли составляет 100%. Каждая группа содержит от 6 до 10 мышей в экспериментах по выживанию. Все эксперименты повторяют по меньшей мере в трех повторах.

Антитела к PD-1.

Производящую моноклональные антитела хомячка к PD-1 мыши гибридому G4 используют для получения антител, как описано в Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by mono-

clonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005; 65: 1089-1096.

Конкретный протокол.

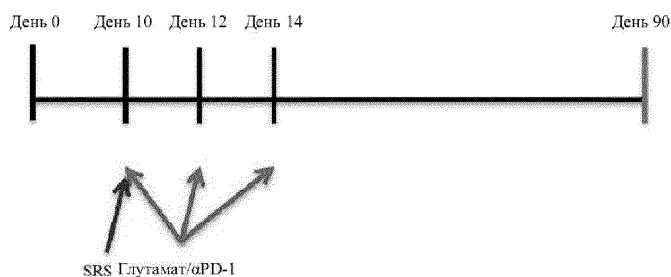
Самкам мышей C57BL/6J возрастом от 4 до 6 недель имплантировали интракраниально в левый стриатум 130000 клеток GL261. Мышей размещали и поддерживали в соответствии с протоколом Инститционального комитета по уходу за животными и их использованию в виварии Университете Джонса Хопкинса. Мышей визуализировали с помощью биолюминесцентной визуализации IVIS® (Perkin Elmer) на 7-й, 21-й и 35-й день для оценки опухолевой нагрузки, и случайным образом распределяли на группы, 10 мышей на группу, следующим образом:

1. Контроль
2. Антитело к PD-1
3. Тригрилузол 15 мг/кг
4. Тригрилузол 30 мг/кг
5. Тригрилузол 45 мг/кг
6. Антитело к PD-1 + тригрилузол 15 мг/кг
7. Антитело к PD-1 + тригрилузол 30 мг/кг
8. Антитело к PD-1 + тригрилузол 45 мг/кг

Протокол показан на следующей иллюстрации:

Дизайн эксперимента

1. Контроль (нет воздействия)
2. Только BNV-4157 (различные дозы)
3. Только α PD-1
4. BNV-4157 (различные дозы)
+ α PD-1.



День 0 представляет собой дату внутрочерепной имплантации. Контрольная группа 1 не получала никакого лечения. Контрольная группа 2 получала только α PD-1 в дозе 200 мкг/животное через внутривентрикулярную инъекцию в дни 10, 12, 14. Контрольные группы 3, 4 и 5 получали только BNV-4157 в дозах 15, 30 и 45 мг/кг (соответственно) через внутривентрикулярную инъекцию ежедневно, начиная с 10-го дня. Контрольные группы 6, 7 и 8 получали BNV-4157 в дозах 15, 30 и 45 мг/кг (соответственно) через внутривентрикулярную инъекцию ежедневно, начиная с 10-го дня, и α PD-1 в дозе 200 мкг/животное через внутривентрикулярную инъекцию на 10, 12, 14 день.

Лечение прекращали, когда мыши не проявляли опухолевой нагрузки посредством визуализации IVIS. Животных подвергали эвтаназии в соответствии с гуманными конечными точками, включающими в себя нарушения центральной нервной системы, сгорбленное положение, летаргию, потерю веса и неспособность к перемещению.

Цель эксперимента заключалась в том, чтобы убедиться, что комбинированная терапия благоприятней в сравнении только с одной терапией. Результаты показаны на чертеже. Как видно из чертежа, комбинированная терапия значительно лучше, чем любая отдельная терапия, и что эффекты не являются просто аддитивными, но кажутся синергетическими. Таким образом, оказывается, что глутаматные модуляторы влияют на метаболизм глутамата/глутамин, ослабляют опухолевые клетки и делают антитело к PD-1 более эффективным. Весьма удивительно, что в соответствии с настоящим изобретением процентная выживаемость мышей в течение приблизительно 30, 40 и 60 дней после имплантации была больше приблизительно в 2 раза или у мышей, обработанных глутаматным модулятором, в комбинации с иммунотерапевтическим противораковым средством по сравнению только с иммунотерапевтическим противораковым средством. В табл. 1 ниже приведены данные из примера 1.

Таблица 1. Процент выживаемости мышей после имплантации опухоли

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Группа 7	Группа 8
Дни после имплантации опухоли	Контроль	PD-1	BHV-4157 15 мг/кг	BHV-4157 30 мг/кг	BHV-4157 45 мг/кг	PD-1+ BHV-4157 15 мг/кг	PD-1+ BHV-4157 30 мг/кг	PD-1+ BHV-4157 45 мг/кг
0	100	100	100	100	100	100	100	100
18	80							
19	70							
20	40					90		
21	30		90	90	90			
22		90	80		80			
23	20	80	70	70	70			
24	10		50	50	60			90
25		70			50	80	80	
26	0	50	30	30			70	
27		40	20		20	70		
28		30	10		10			
29				20	0	60		
30								80
34				10			60	
36			0					
43								70
60		30		10		60	60	70

Из табл. 1 видно, что на 26-й день у мышей в группе 1 (контроль) выживаемость составляла 0%, у мышей в группе 2 (PD-1) выживаемость составляла 50%, а мыши в группе 6, 7 и 8 характеризовались выживаемостью по меньшей мере от 70 до 80%. Соответственно, на 26-й день коэффициент выживаемости мышей (MSR₂₆) составлял от 1,4 до 1,6 (т.е. 70/50 и 80/50). На 28-й день выживаемость мышей в группе 1 (контроль) составляла 0%, у мышей в группе 2 (PD-1) выживаемость составляла 30%, а мыши в группах 6, 7 и 8 характеризовались выживаемостью по меньшей мере 60-80%. Соответственно, на 28-й день коэффициент выживаемости мышей (MSR₂₈) составлял от 2,0 до 2,6 (т.е. 60/30 и 80/30). На 60-й день мыши в группе 1 (контроль) характеризовались выживаемостью 0%, выживаемость мышей в группе 2 (PD-1) составляла 30%, а мыши в группах 6, 7 и 8 характеризовались выживаемостью от 60 до 70%. Соответственно, на 60-й день коэффициент выживаемости мышей (MSR₆₀) составлял от 2,0 до 2,3 (т.е. 60/30 и 70/30). Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением, коэффициент выживаемости мышей составляет по меньшей мере 1,4, более предпочтительно по меньшей мере 1,6 при измерении через 26 дней после имплантации опухоли (MSR₂₆). Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением коэффициент выживаемости мышей составляет по меньшей мере 2,0, более предпочтительно по меньшей мере 2,6 при измерении через 28 дней после имплантации опухоли (MSR₂₈). Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением коэффициент выживаемости мышей составляет по меньшей мере 2,0, более предпочтительно по меньшей мере 2,3 при измерении через 60 дней после имплантации опухоли (MSR₆₀). Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением коэффициент выживаемости мышей, измеренный в то время, когда не подвергнутые воздействию мыши достигают 0% выживаемости или затем до 60 дней после имплантации опухоли, составляет по меньшей мере 1,4, по меньшей мере 1,6, по меньшей мере 2,0, по меньшей мере 2,3 или по меньшей мере 2,6. Как правило, комбинированная терапия, то есть иммунотерапевтическое противораковое средство и глутамат-модулирующее средство в соответствии с настоящим изобретением будет обеспечивать коэффициент выживаемости мышей, составляющий по меньшей мере 2,0, более типично по меньшей мере 2,3 (измеренный на 60-й день, MSR₆₀).

Пример 2.

Ниже проиллюстрирован пример того, как глутаматный модулятор по настоящему изобретению может использоваться в комбинированной терапии с KEYTRUDA™ (пембролизумаб), доступным от Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Дополнительную информацию см. в разделе Основные сведения о предоставлении информации для KEYTRUDA (пембролизумаб) для инъекций, для внутривенного применения инъекции KEYTRUDA (пембролизумаб), для внутривенного применения (usri-mk3475-iv-1703r007) ("Инструкция по применению препарата KEYTRUDA").

В соответствии с инструкцией по применению препарата KEYTRUDA представляет собой блокирующее рецептор-1 programmed death (PD-1) антитело, предназначенное для лечения: пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой; пациентов с метастатическим NSCLC, опухоли которых характеризуются высокой экспрессией PD-L1 [(балл пропорции опухоли (TPS) $\geq 50\%$)], как определено одобренным FDA тестом, геномной опухолью без aberrаций EGFR или ALK и отсутствием предшествующего лечения системной химиотерапией метастатического NSCLC; пациентов с метастатическим NSCLC, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), как определено одобренным FDA тестом, с прогрессированием заболевания при платиносодержащей химиотерапии или после нее. Пациенты с геномными aberrациями опухоли EGFR или ALK должны характеризоваться прогрессированием заболевания на одобренной FDA терапии для этих aberrаций до получения KEYTRUDA; пациенты с рециди-

вирующим или метастатическим HNSCC с прогрессированием заболевания на платиносодержащей химиотерапии или после нее. Это условие одобрено при ускоренном одобрении, основанном на частоте опухолевого ответа и на продолжительности ответа. Дальнейшее одобрение этого условия может зависеть от проверки и описания клинической пользы в подтверждающих испытаниях; взрослые и дети пациенты с рефрактерным сНЛ, или у которых рецидив после трех или более предшествующих линий терапии. Это условие одобрено при ускоренном одобрении, основанном на частоте опухолевого ответа и на продолжительности ответа. Дальнейшее одобрение этого условия может зависеть от проверки и описания клинической пользы в подтверждающих испытаниях.

В кратком описании характеристик продукта для KEYTRUDA, опубликованном Европейским агентством по лекарственным средствам, раскрыто следующее клиническое исследование. Данное исследование не было проведено заявителем, но представлено для иллюстративных целей.

Меланома.

KEYNOTE-006: направленное исследование у пациентов с меланомой, не подверженных ранее лечению с помощью ипилимумаба.

Безопасность и эффективность пембролизумаба исследовали в KEYNOTE-006, фазе III многоцентрового, контролируемого исследования для лечения распространенной меланомы у пациентов, которые ранее не подвергались лечению с помощью ипилимумаба. Пациентов рандомизировали (1:1:1) для приема пембролизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 (n=279) или 3 недели (n=277) или ипилимумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели (n=278). Пациенты с мутантной меланомой BRAF V600E не должны были получать ранее ингибиторную терапию BRAF. Пациентов подвергали лечению пембролизумабом до прогрессирования заболевания или недопустимой токсичности. Клинически стабильным пациентам с первоначальным свидетельством прогрессирования заболевания было разрешено оставаться на лечении до тех пор, пока не будет подтверждено прогрессирование заболевания. Оценку статуса опухоли проводили через 12 недель, затем каждые 6 недель до 48 недель, а затем каждые 12 недель после этого. Из 834 пациентов 60% составляли мужчины, 44% были в возрасте >65 лет (средний возраст составлял 62 года [диапазон 18-89]), а 98% были белыми. Шестьдесят пять процентов пациентов имели стадию M1c, у 9% были в анамнезе метастазы в головном мозге, у 66% - нет, а у 34% была одна предыдущая терапия. У тридцати одного процента показатель общего состояния по шкале ECOG составлял 1, у 69% показатель общего состояния по шкале ECOG составлял 0 и 32% имели повышенный уровень LDH. Мутации BRAF были зарегистрированы у 302 (36%) пациентов. Среди пациентов с мутантными опухолями BRAF 139 (46%) ранее подвергались лечению с помощью ингибитора BRAF. Основными показателями эффективности были выживаемость без прогрессирования (PFS, оценка по интегрированной оценке радиологии и онкологии [IRO] с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей [RECIST], версия 1.1) и общая выживаемость (OS). Вторичные показатели эффективности представляли собой общую частоту ответа (ORR) и продолжительность ответа. В табл. 2 приведены ключевые показатели эффективности у пациентов, ранее не подвергавшихся лечению с помощью ипилимумаба.

Таблица 2. Ответ на пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 или 3 недели у пациентов с распространенной меланомой, ранее не подвергавшихся лечению ипилимумабом, в KEYNOTE-006*

Конечная точка	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 3 недели n=277	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели n=279	Ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 недели n=278
OS			
Количество (%) пациентов с событием	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Отношение рисков* (95% CI)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
p-величина	0,00358	0,00052	---
Медиана в месяцах (95% CI)	Не достигнута (NA, NA)	Не достигнута (NA, NA)	Не достигнута (13, NA)
PFS			
Количество (%) пациентов с событием	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Отношение рисков* (95% CI)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
p-величина †	<0,00001	<0,00001	---
Медиана в месяцах (95% CI)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Наилучший общий ответ			
ORR % (95% CI)	33% (27; 39)	34% (28; 40)	12% (8; 16)
Полный ответ, %	6%	5%	1%
Частичный ответ, %	27%	29%	10%
Продолжительность ответа ‡			
Медиана в месяцах	Не достигнута (1,4+; 8,1+)	8,3 (1,4+; 8,3)	Не достигнута (1,1+; 7,9+)
% продолжающих	97%	89%	88%

* отношение рисков (пембролизумаб в сравнении с ипилимумабом) на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса;

† на основе стратифицированного лог-рангового критерия;

‡ на основе пациентов с лучшим общим ответом в виде подтвержденного полного или частичного ответа;

NA=отсутствует.

В соответствии с настоящим изобретением пациенты, участвующие в описанном выше исследовании, могут подвергаться лечению глутамат-модулирующим средством, например, рилузолом или его пролекарством BHV-4157 (2-амино-N-{{метил({{6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил}карбамоил}карбамоил}метил}ацетамидом) в комбинированной терапии. Конкретная схема лечения может быть определена специалистом в настоящей области техники. Однако для иллюстративных целей при разработке схемы лечения может быть рассмотрено следующее. Сокращения, используемые в следующем, широко известны специалистам в настоящей области техники.

Соображения для применения глутамат-модулирующих средств в комбинации с блокирующими PD-1 антителами с использованием BHV-4157 и пембролизумаба в качестве иллюстрации

Краткий обзор протокола

Путь введения:	<ul style="list-style-type: none"> • PO (BHV-4157) • IV (пембролизумаб)
Слепое клиническое испытание:	Отсутствует
Экспериментальное лечение:	<ul style="list-style-type: none"> • BHV-4157+ пембролизумаб
Группы лечения:	Простое исследование с эскалацией дозы BHV-4157 с пембролизумабом, с последующей когортой BHV-4157 в максимально переносимой дозе (MTD)
Дизайн клинического исследования:	Исследование будет комбинировать BHV-4157 в когортах эскалации дозы с постоянной дозой пембролизумаба для идентификации MTD BHV-4157.
Цель клинического исследования:	Определить безопасность и предварительную эффективность BHV-4157 в комбинации с пембролизумабом у пациентов с распространенным раком.
Научная гипотеза:	Комбинированное лечение BHV-4157 + антитело к PD-1 будет допустимым и продемонстрирует предварительную эффективность.
Ключевые критерии включения:	<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов должно быть гистологически подтвержденное солидное злокачественное образование
	<p>(за исключением лимфомы), что означает метастатическое или неоперабельное, для которого разумным является ожидание ответа на пембролизумаб.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поддающееся измерению или оценке заболевание • ECOG 0-2 • Адекватная функция органа • Отсутствие системных иммуносупрессивных лекарственных средств • Отсутствие активных, неподвергнутых лечению метастазов ЦНС
Критерии оценки:	<ul style="list-style-type: none"> • Токсичность будут оценивать посредством CTAC v 4.0 • Эффективность будут оценивать посредством RECIST версии 1.1
Количество субъектов:	<ul style="list-style-type: none"> • от 12 до 27
Статистика:	Способ интервала вероятности токсичности модифицированный упрощенный алгоритм Байеса (mTPI) для фазы I эскалации дозы
Сравнительные исследования:	<p>До и после лечения образцы опухоли и крови будут анализировать на следующие показатели:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Иммунные: снижение Treg, MDSC, TAM, увеличение TIL, увеличение экспрессии PD-L1, увеличение профиля экспрессии иммуносвязанного гена • Ангиогенез: снижение IL-8 и VEGF • Трансдукция сигнала в ключевых метаболических путях: снижение MAPK, ERK, PI3K/AKT, эффектов на WNT/бета-катенин/ATF3/CCL4 • Экзосомы: Снижение образования экзосом, сниженное производство CCL4 и M-CSF
Оцененный период включения пациентов в исследование:	1,5 года
Продолжительность участия субъектов:	До 1 года
Оцененная продолжительность клинического испытания:	2 года

Лечение. Субъекты могут подвергаться лечению посредством ежедневного перорального дозированного введения BHV-4157 с внутривенным введением пембролизумаба с заранее определенными интервалами, такими как, например, недели 1, 3, 5, 7, 9 и 11. Первичная конечная точка представляет собой максимально переносимую дозу (MTD) BHV-4157 и рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D). Вторичные конечные точки включают в себя следующие:

общая частота ответа (ORR),

тип, степень тяжести и частота нежелательного явления,
 продолжительность выживаемости (OS), выживаемость через 1 и 2 года,
 продолжительность ответа для поддающихся лечению пациентов,
 время до прогрессирования заболевания (PFS),
 время до неудавшегося лечения,
 время до следующей терапии или смерти (TTNTD),
 отсутствие новых метастазов,
 корреляционная наука: изменения в микроокружении опухоли и периферической крови в следующих категориях:
 экспрессия TIL и PD-L1,
 фенотипы иммунных клеток и экспрессия генов,
 маркеры ангиогенеза,
 метаболические эффекторные молекулы,
 экзосомальное образование.

По завершению описанного выше исследования могут быть проведены дополнительные исследования для определения эффективности, оптимизации дозирования, побочных эффектов и тому подобного для идентификации применимых способов лечения пациентов, подвергающихся иммуно-онкологической терапии в сочетании с глутамат-модулирующим средством.

Пример 3.

Ниже проиллюстрирован пример того, как глутаматный модулятор по настоящему изобретению может использоваться в комбинированной терапии с OPDIVO® (ниволумаб), доступным от Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ USA. Дополнительную информацию см. в разделе Основные сведения о предоставлении информации для инъекции OPDIVO (ниволумаб) для внутривенного применения (1506US1700258-01-01) ("Инструкция по применению препарата OPDIVO").

В соответствии с инструкцией по применению препарата OPDIVO представляет собой блокирующее рецептор-1 programmed death (PD-1) антитело, предназначенное для лечения пациентов с: неоперабельной или метастатической меланомой дикого типа BRAF V600 в качестве единственного средства; положительной в отношении мутации BRAF V600 неоперабельной или метастатической меланомы в качестве единственного средства. Это условие одобрено при ускоренном одобрении на основе выживаемости без прогрессирования. Продолжение одобрения этого условия может зависеть от проверки и описания клинической пользы в подтверждающих испытаниях. Неоперабельная или метастатическая меланома в сочетании с ипилимумабом. Это условие одобрено при ускоренном одобрении, основанном на выживаемости без прогрессирования. Продолжение одобрения этого условия может зависеть от проверки и описания клинической пользы в подтверждающих испытаниях. Метастатический немелкоклеточный рак легкого и прогрессирование при химиотерапии на основе платины или после нее. Пациенты с абберациями геномной опухоли EGFR или ALK должны иметь прогрессирование заболевания на одобренной FDA терапии для этих аббераций для получения OPDIVO. Распространенная почечно-клеточная карцинома, после полученной ранее антиангиогенной терапии. Классическая лимфома Ходжкина, которая рецидивирует или прогрессирует после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) и послетрансплантационного введения брантуксимаба ведотина. Это условие одобряется при ускоренном утверждении на основе общей частоты ответа. Дальнейшее одобрение этого условия может зависеть от проверки и описания клинической пользы в подтверждающих испытаниях. Рецидивирующая или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи с прогрессированием заболевания с терапией на основе платины или после нее. Местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома, которая характеризуется: прогрессированием заболевания во время проведения платиносодержащей химиотерапии или после нее, прогрессированием заболевания в течение 12 месяцев после неoadьювантного или адьювантного лечения платиносодержащей химиотерапией. Это условие одобряется при ускоренном одобрении, основанном на частоте ответа опухоли и продолжительности ответа. Дальнейшее одобрение этого условия может зависеть от проверки и описания клинической пользы в подтверждающих испытаниях.

В Обзоре свойств препарата для OPDIVO, опубликованном Европейским агентством по лекарственным средствам, раскрывается следующее клиническое исследование. Данное исследование не было проведено заявителем, но представлено для иллюстративных целей.

Меланома - фаза 3 рандомизированного исследования против дакарбазина (CA209066).

Оценку безопасности и эффективности ниволумаба в дозе 3 мг/кг для лечения распространенной (неоперабельной или метастатической) меланомы проводили в фазе 3 рандомизированного двойного слепого исследования (CA209066). Исследование включало в себя взрослых пациентов (18 лет и старше) с подтвержденной, ранее не подвергавшейся лечению меланомой дикого типа BRAF стадии III или IV и показателем общего состояния по шкале ECOG 0 или 1. Пациенты с активным аутоиммунным заболеванием, окулярной меланомой или активными метастазами в головной мозг или паутинную оболочку мозга были исключены из исследования. В общей сложности 418 пациентов рандомизировали для приема ниволумаба (n=210), вводимого внутривенно в течение 60 минут в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, или да-

карбазина (n=208) в дозе 1000 мг/м² каждые 3 недели. Рандомизацию стратифицировали по статусу опухоли PD-L1 и M-стадии (M0/M1a/M1b против M1c). Лечение продолжали до тех пор, пока наблюдалась клиническая польза, или до тех пор, пока лечение было переносимым. Лечение после прогрессирования заболевания было разрешено пациентам, имеющим клиническую пользу, и тем, у кого оно не вызывало существенных нежелательных явлений с исследуемым лекарственным средством, как определено исследователем. Оценки опухолей в соответствии с критериями оценки ответа в солидных опухолях (RECIST), версия 1.1, проводили через 9 недель после рандомизации и продолжали каждые 6 недель в течение первого года, а затем каждые 12 недель после этого. Первичная оценка эффективности представляла собой общую выживаемость (OS). Ключевыми критериями оценки вторичной эффективности были оцененная исследователем PFS и общая частота ответа (ORR). Базовые характеристики были сбалансированы между двумя группами. Средний возраст составлял 65 лет (диапазон: 18-87), 59% являлись мужчинами, 99,5% - белые. У большинства пациентов показатель общего состояния по шкале ECOG составлял 0 (64%) или 1 (34%). Шестидесят один процент пациентов имел стадию заболевания M1 с при входе в исследование. У семидесяти четырех пациентов была кожная меланома, а у 11% была меланома слизистой оболочки; у 35% пациентов была положительная в отношении PD-L1 меланома (мембранная экспрессия опухолевых клеток >5%). Шестнадцать процентов пациентов получали предшествующую адъювантную терапию; наиболее распространенным адъювантным лечением был интерферон (9%). У четырех процентов пациентов были метастазы в головной мозг в анамнезе, а у 37% пациентов был базовый уровень LDH выше, чем ULN при входе в исследование. Результаты эффективности показаны в табл. 3.

Таблица 3. Результаты эффективности (CA209066)

	ниволумаб (n = 210)		дакарбазин (n = 208)
Общая выживаемость			
События	50 (23,8)		96 (46,2)
Отношение рисков		0,42	
99,79% CI		(0,25; 0,73)	
95% CI		(0,30; 0,60)	
p-величина		<0,0001	
Медиана (95% CI)	Не достигнута		10,8 (9,33; 12,09)
Частота (95% CI)			
Через 6 месяцев	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
Через 12 месяцев	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)
Выживаемость без прогрессирования			
События	108 (51,4)		163 (78,4)
Отношение рисков		0,43	
95% CI		(0,34; 0,56)	
p-величина		<0,0001	
Медиана (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Частота (95% CI)			
Через 6 месяцев	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
Через 12 месяцев	41,8 (34,0; 49,3)		NA
Объективный ответ	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Отношение шансов		4,06 (2,52; 6,54)	
(95% CI)			
p-величина		<0,0001	
Полный ответ (CR)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Частичный ответ (PR)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Стабильное заболевание (SD)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	Не достигнута (0 ⁺ - 12,5 ⁺)		6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Медиана времени до ответа			
Месяцы (диапазон)	2,1 (1,2-7,6)		2,1 (1,8-3,6)

"+" указывает на цензурированное наблюдение.

В соответствии с настоящим изобретением пациенты, участвующие в описанном выше исследовании, могут подвергаться лечению глутамат-модулирующим средством, например, рилузолом или его пролекарством BHV-4157 (2-амино-N-{{метил}{{6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил}карбамоил}метил}карбамоил}метил}ацетамидом). Схема лечения с использованием глутамат-модулирующего средства может быть, например, такой, как определено в примере 2.

Пример 4.

Ниже проиллюстрирован пример того, как глутаматный модулятор по настоящему изобретению может применяться в комбинированной терапии с YERVOY® (ипилимуаб), доступным от Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ USA. Дополнительную информацию см. в разделе Основные сведения о предоставлении информации для инъекции YERVOY (ипилимуаб) для внутривенного применения (1506US1700258-01-01) ("Инструкция по применению препарата YERVOY").

Согласно инструкции по применению препарата YERVOY представляет собой блокирующее человеческий цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) антитело, предназначенное для: лечения неоперабельной или метастатической меланомы; адъювантного лечения пациентов с кожной меланомой с патологическим проявлением региональных лимфатических узлов более чем 1 мм, которые прошли полную резекцию, включая общую лимфаденэктомию.

В обзоре свойств препарата для YERVOY, опубликованном Европейским агентством по лекарственным средствам, раскрывается следующее клиническое исследование. Данное исследование не было проведено заявителем, но представлено для иллюстративных целей.

MDX010-20.

В фазу 3 двойного слепого исследования включались пациенты с распространенной (неоперабельной или метастатической) меланомой, которые ранее подвергались лечению схемами, содержащими одно или несколько из следующего: ИЛ-2, дакарбазин, темозоломид, футемустин или карбоплатин. Пациентов рандомизировали в соотношении 3:1:1 для приема ипилимумаба в дозе 3 мг/кг+исследуемая пептидная вакцина gp100 (gp100), монотерапии ипилимумаба в дозе 3 мг/кг или только gp100. Все пациенты были типа HLA-A2*0201; этот тип HLA поддерживает иммунное представление gp100. Пациентов включали в исследование независимо от их исходного статуса мутации BRAF. Пациенты получали ипилимумаб каждые 3 недели в течение 4 доз в качестве переносимых (индукционная терапия). Пациенты с явным увеличением опухолевой нагрузки до завершения индукционного периода продолжали индукционную терапию, как переносимую, если у них было адекватное общее состояние. Оценку ответа опухоли на ипилимумаб проводили приблизительно через 12 недель после завершения индукционной терапии. Дополнительное лечение с помощью ипилимумаба (повторное лечение) было предложено тем, кто развил PD после первоначального клинического ответа (OR или CR) или после SD (по модифицированным критериям ВОЗ) более чем через 3 месяца после первой оценки опухоли. Первичная конечная точка представляла собой OS в группе ипилимумаб+gp100 против группы gp100. Ключевыми вторичными конечными точками были OS в группе ипилимумаб+gp100 против группы монотерапии ипилимумабом и в группе монотерапии ипилимумабом против группы gp100. Всего рандомизировали 676 пациентов: 137 в группе монотерапии ипилимумабом, 403 в группе ипилимумаб+gp100 и 136 в группе только с gp100. Во время индукции большинство получали все 4 дозы. Тридцать два пациента получили повторное лечение: 8 в группе монотерапии ипилимумабом, 23 в группе ипилимумаб+gp100 и 1 в группе gp100. Продолжительность наблюдения составляла до 55 месяцев. Исходные характеристики были хорошо сбалансированы между группами. Медианный возраст составлял 57 лет. Большинство (71-73%) пациентов имели стадию заболевания M1c, а у 37-40% пациентов была повышенная лактатдегидрогеназа (LDH) на исходном уровне. В общей сложности 77 пациентов характеризовались наличием ранее подвергаемых лечению метастазов головного мозга в анамнезе. Содержащие ипилимумаб схемы лечения продемонстрировали статистически значимое преимущество перед контрольной группой gp100 в OS. Соотношение рисков (HR) для сравнения OS между монотерапией ипилимумабом и gp100 было 0,66 (95% CI: 0,51, 0,87, p=0,0026). В результате анализа подгруппы наблюдаемая OS была последовательной в большинстве подгрупп пациентов (M [метастазы] - стадия, предшествующий интерлейкин-2, исходный LDH, возраст, пол, а также тип и количество предшествующей терапии). Тем не менее, для женщин старше 50 лет данные, поддерживающие преимущество OS при лечении ипилимумабом, были ограниченными. Таким образом, эффективность ипилимумаба для женщин старше 50 лет является неопределенной. Поскольку анализ подгрупп включает лишь небольшое число пациентов, из этих данных нельзя сделать окончательных выводов. Медианные и оценочные показатели OS через 1 год и 2 года представлены в табл. 4.

Таблица 4. Общая выживаемость в MDX010-20

	Ипилимумаб в дозе 3 мг/кг n=137	gp100 ^a n= 136
Медианные месяцы (95% CI)	10 месяцев (8,0; 13,8)	6 месяцев (5,5; 8,7)
OS через 1 год % (95% CI)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS через 2 года % (95% CI)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a пептидная вакцина gp100 представляет собой экспериментальный контроль.

В группе монотерапии ипилимумабом в дозе 3 мг/кг медианная OS составляла 22 месяца и 8 месяцев для пациентов с SD и пациентов с PD, соответственно. Во время этого анализа медианы не были достигнуты для пациентов с CR или PR. Для пациентов, которым требуется повторное лечение, BORR составлял 38% (3/8 пациентов) в группе монотерапии ипилимумабом и 0% в группе gp100. Частота контроля заболевания (DCR) (определяемая как CR+PR+SD) составляла 75% (6/8 пациентов) и 0%, соответственно. Из-за ограниченного числа пациентов в этих анализах нельзя сделать окончательного заключения относительно эффективности повторного лечения ипилимумабом. Развитие или поддержание клинической активности после лечения ипилимумабом было сходным с использованием системных кортикостероидов или без них.

В соответствии с настоящим изобретением пациенты, участвующие в описанном выше исследовании, могут подвергаться лечению глутамат-модулирующим средством, например, рилузолом или его

пролекарством BHV-4157 (2-амино-N-{{метил({[6-(трифторметокси)-1,3 -бензотиазол-2-ил]карбамоил}метил)карбамоил]метил}ацетамидом). Схема лечения с использованием глутамат-модулирующего средства может быть, например, такой, как определено в примере 2.

Пример 5.

Ниже проиллюстрирован пример того, как глутаматный модулятор по настоящему изобретению может использоваться в комбинированной терапии с KEYTRUDA® (пембролизумаб), доступным от Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Дополнительную информацию см. в разделе Основные сведения о предоставлении информации для инъекции KEYTRUDA® (пембролизумаб) для внутривенного применения KEYTRUDA (пембролизумаб), для внутривенного применения (uspi-mk3475-iv-1703r007) ("Инструкции по применению препарата KEYTRUDA").

В обзоре свойств препарата для KEYTRUDA, опубликованном Европейским агентством по лекарственным средствам, раскрывается следующее клиническое исследование. Данное исследование не было проведено заявителем, но представлено для иллюстративных целей.

NSCLC - KEYNOTE-010: контролируемое исследование пациентов с NSCLC, ранее подвергавшихся лечению посредством химиотерапии.

Безопасность и эффективность пембролизумаба исследовали в KEYNOTE-010, многоцентровом, открытом, контролируемом исследовании для лечения распространенного NSCLC у пациентов, ранее получавших платиносодержащую химиотерапию. Пациенты характеризовались экспрессией PD-L1 > 1% TPS на основе набора PDL1 IHC 22C3 pharmDxTM. Пациенты с мутацией активации EGFR или транслокацией ALK также характеризовались прогрессированием заболевания на одобренной терапии для этих мутаций до приема пембролизумаба. Пациентов рандомизировали (1:1:1) для приема пембролизумаба в дозе 2 (n=344) или 10 мг/кг (n=346) каждые 3 недели или доцетаксела в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели (n=343) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Из исследования были исключены пациенты с аутоиммунным заболеванием; требующим иммуносупрессии медицинским состоянием или те, кто получил более 30 Гр грудного облучения в течение предыдущих 26 недель. Оценку состояния опухоли проводили каждые 9 недель. Исходными характеристиками для этой популяции были: медианный возраст 63 года (42% в возрасте 65 лет и старше); 61% составляли мужчины; 72% составляли белые и 21% азиаты, и 34 и 66% характеризовались показателем общего состояния по шкале ECOG 0 и 1, соответственно. Характеристики заболевания: плоскоклеточный (21%) и неплоскоклеточный (70%); M1 (91%); стабильные метастазы в головной мозг (15%), частота мутаций составляла EGFR (8%) или ALK (1%). Предварительная терапия включала двойную схему лечения платиновыми препаратами (100%); пациенты получали одну (69%) или две или более (29%) линии лечения. Мерами главных показателей эффективности были OS и PFS, которые оценивали независимой центральной оценкой в слепом режиме (BICR) с использованием RECIST 1.1. Вторичными критериями эффективности были ORR и продолжительность ответа. В табл. 5 приведены ключевые показатели эффективности для всей популяции (TPS≥1%) и для пациентов с TPS≥50%.

Таблица 5. Ответ на пембролизумаб в дозе 2 или 10 мг/кг каждые 3 недели у ранее подвергаемых лечению пациентов с NSCLC в KEYNOTE-010

Конечная точка	Пембролизумаб 2 мг/кг каждые 3 недели	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 3 недели	Доцетаксел 75 мг/м ² каждые 3 недели
TPS ≥ 1%			
Количество пациентов	344	346	343
OS			
Количество (%) пациентов с событием	172 (50%)	156(45%)	193 (56%)
Отношение рисков* (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-величина [†]	<0,001 [‡]	<0,001 [‡]	---
Медиана в месяцах (95% CI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
PFS[§]			
Количество (%) пациентов с событием	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Отношение рисков * (95% CI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-величина [†]	0,068	0,005	---
Медиана в месяцах (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Общая частота ответа[§]			
ORR % (95% CI)	18% (14; 23)	18% (15; 23)	9% (7; 13)
Продолжительность ответа^{§##}			
Медиана в месяцах (диапазон)	Не достигнута (0,7+; 20,1+)	Не достигнута (2,1+, 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% продолжающих	73%	72%	34%

TPS ≥ 50%			
Количество пациентов	139	151	152
OS			
Количество (%) пациентов с событием	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Отношение рисков * (95% CI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-величина †	<0,001‡	<0,001‡	---
Медиана в месяцах (95% CI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
PFS§			
Количество (%) пациентов с событием	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Отношение рисков * (95% CI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-величина †	<0,001‡	<0,001‡	---
Медиана в месяцах (95% CI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Общая частота ответа §			
ORR %† (95% CI)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
Продолжительность ответа §#			
Медиана в месяцах (диапазон)	Не достигнута (0,7+; 16,8+)	Не достигнута (2,1+ 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% продолжающих	76%	75%	33%

* отношение рисков (пембролизумаб по сравнению с доцетакселом) на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса;

† на основе стратифицированного лог-рангового критерия;

‡ статистически значимо на основе заранее заданного уровня, скорректированного на множественность;

§ оценивается независимой центральной оценкой в слепом режиме (BICR) с использованием RECIST 1.1;

¶ все ответы были частичными;

основано на пациентах с лучшим общим ответом в качестве подтвержденного полного или частичного ответа;

α включает 30, 31 и 2 пациента с продолжающимися ответами в течение 6 месяцев и дольше в группах пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, пембролизумаба в дозе 10 мг/кг и доцетаксела, соответственно;

β включает 22, 24 и 1 пациента с продолжающимися ответами 6 месяцев или дольше в группах пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, пембролизумаба в дозе 10 мг/кг и доцетаксела, соответственно.

Результаты эффективности были схожими для групп пембролизумаба в дозе 2 и 10 мг/кг. Результаты эффективности для OS были согласованы независимо от возраста опухолевого образца (нового или архивного) на основе межгруппового сравнения. В анализах подгрупп сниженная выживаемость при лечении пембролизумабом по сравнению с доцетакселом наблюдалась у пациентов, которые никогда не были курильщиками, или пациентов с опухолями, содержащими активирующие EGFR мутации, которые получали химиотерапию на основе платины и ингибитор тирозинкиназы; однако из-за небольшого числа пациентов из этих данных нельзя сделать окончательных выводов. Эффективность и безопасность пембролизумаба у пациентов с опухолями, которые не экспрессируют PD-L1, не установлены.

В соответствии с настоящим изобретением пациенты, участвующие в описанном выше исследовании, могут подвергаться лечению глутамат-модулирующим средством, например, рилузолом или его пролекарством BHV-4157 (2-амино-N-{{метил}{{6-(трифторметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил}карбамоил}метил}карбамоил}метил}ацетамидом). Схема лечения с использованием глутамат-модулирующего средства может быть, например, такой, как определено в примере 2.

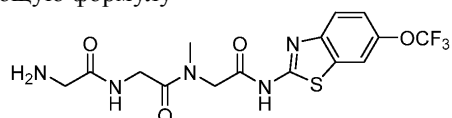
Во всей настоящей заявке на различные публикации ссылаются по имени автора и дате или по номеру патента или номеру патентной публикации. Раскрытия этих публикаций полностью включены в настоящую заявку, чтобы более полно описать состояние, известное специалистам в настоящей области техники, на дату описанного и заявленного настоящего изобретения. Однако цитирование ссылки в настоящем документе не должно истолковываться как подтверждение того, что такая ссылка предшествует уровню техники настоящего изобретения.

Специалисты в настоящей области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются следующей формулой изобретения. Например, в соответствии с настоящим изобретением предполагается, что комбинированная терапия с использованием глутамат-модулирующего средства и иммунотерапевтического средства может использоваться для лечения вида рака, отличного от конкретных видов рака, раскрытых в описании и примерах настоящего изобретения. Кроме того, могут быть использованы глутамат-модулирующие средства и иммунотерапевтические средства, отличные от раскрытых в описании и примерах. Кроме того, предполагается, что конкретные объекты в перечнях объектов или групп

подмножеств объектов в более крупных группах объектов могут быть объединены с другими конкретными объектами, группами подмножеств объектов или более крупными группами объектов независимо от того, существует ли конкретное раскрытие в настоящем документе, идентифицирующее такую комбинацию, или нет.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ улучшения ответа на лечение у пациента, страдающего от рака, который подвергается лечению ингибитором рецептора контрольной точки, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества ингибитора рецептора контрольной точки и пролекарства рилузола, где ингибитор рецептора контрольной точки представляет собой ниволумаб, где пролекарство рилузола имеет следующую формулу



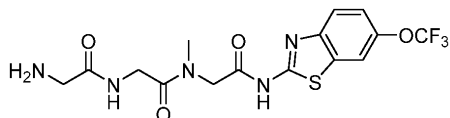
и где улучшенный ответ на лечение представляет собой одно или несколько из следующего: общая выживаемость, качество жизни, суммарная эффективность терапии, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования, результат лечения по оценке пациента, минимальное остаточное заболевание или иммунный ответ.

2. Способ по п.1, в котором ингибитор рецептора контрольной точки дополнительно включает пембролизумаб, ипилимумаб или их комбинацию.

3. Способ по п.1, при котором пациента дополнительно подвергают лечению антителом, выбранным из антитела к LAG3, антитела к CD137, антитела к KIR, антитела к TGF β , антитела к IL-10, антитела к B7-H4, антитела к Fas-лиганду, антитела к CXCR4, антитела к мезотелину, антитела к CD20, антитела к CD27, антитела к GITR, антитела к OX40 или любой их комбинации.

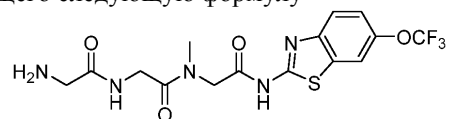
4. Способ по п.1, при котором пациент дополнительно подвергается лечению лучевой терапией, химиотерапией, вакциной, цитокином, ингибитором тирозинкиназы, ингибитором анти-VEGF, ингибитором IDO, ингибитором IDO1, ингибитором TGF-бета или любой их комбинацией.

5. Фармацевтическая композиция для лечения рака, которая содержит: эффективное количество ингибитора рецептора контрольной точки, представляющего собой ниволумаб и глутамат-модулирующего средства, имеющего следующую формулу



6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой ингибитор рецептора контрольной точки дополнительно включает пембролизумаб, ипилимумаб или их комбинацию.

7. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора рецептора контрольной точки, представляющего собой ниволумаб и глутамат-модулирующего средства, имеющего следующую формулу



8. Способ по п.7, в котором ингибитор рецептора контрольной точки дополнительно включает пембролизумаб, ипилимумаб или их комбинацию.

