

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202192587 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.01.13(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)  
A61P 35/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2020.04.01

## (54) АНТИТЕЛА К CD73, АНТИТЕЛА К PD-L1 И ХИМИОТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ

(31) 62/828,177

(72) Изобретатель:

(32) 2019.04.02

Кумар Ракеш, Купер Закари, Хан

(33) US

Анис, Энглерт Джадсон, Мюллер

(86) PCT/IB2020/053110

Нэнси Кэтрин, Ферте Чарльз,

(87) WO 2020/202038 2020.10.08

Мартинес Родригес Пабло (US)

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

МЕДИММЬОН, ЭЛЭЛСИ (US)

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,

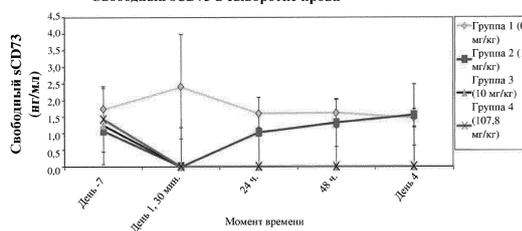
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев

А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,

Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к моноклональному антителу, направленному на CD73, или его антигенсвязывающему фрагменту и к применению такого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента при лечении опухолей. Настоящее изобретение также относится к способам лечения опухолей, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с моноклональным антителом, направленным на лиганд 1 программируемой гибели клетки (PD-L1), также известного как гомолог 1 В7 (B7-H1), или его антигенсвязывающим фрагментом. Настоящее изобретение также относится к способам лечения опухолей, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с антителом к PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом и средством химиотерапии.

Свободный sCD73 в сыворотке крови



A1

202192587

202192587

A1

## **АНТИТЕЛА К CD73, АНТИТЕЛА К PD-L1 И ХИМИОТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по патентной заявке США с серийным № 62/828177, поданной 2 апреля 2019 г., содержание которой включено посредством ссылки во всей своей полноте.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

[0002] Настоящее изобретение относится к моноклональному антителу, направленному на кластер дифференцировки [CD]73 (CD73), или его антигенсвязывающему фрагменту и к применению такого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента при лечении опухолей. Настоящее изобретение также относится к способам лечения опухолей, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с моноклональным антителом, направленным на лиганд 1 программируемой гибели клетки (PD-L1), также известного как гомолог 1 В7 (B7-H1), или его антигенсвязывающим фрагментом. Настоящее изобретение также относится к способам лечения опухолей, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с антителом к PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом и/или средством химиотерапии.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[0003] CD73 или экто-5'-нуклеотидаза (5'-NT) повсеместно экспрессируется в ряде тканей. Данный белок заякорен на клеточной мембране посредством гликозилфосфатидилинозитольной (GPI) связи, обладает эктоферментной активностью и играет роль в передаче сигналов. Основной функцией CD73 является преобразование внеклеточных нуклеотидов (например, 5'-AMP), для которых клетки в основном непроницаемы, в их соответствующие нуклеозиды (например, аденозин), которые могут легко проникать в большинство клеток. Было показано, что CD73-выработка аденозина посредством дефосфорилирования AMP регулирует связывание аденозиновых рецепторов во многих тканях, указывая на то, что аденозин выполняет свои функции при цитопротекции, клеточном росте, ангиогенезе и иммуносупрессии, а также играет роль в онкогенезе.

**[0004]** Сообщалось об экспрессии CD73 на опухолевых клетках при нескольких типах рака, в том числе колоректальном раке, раке поджелудочной железы, раке мочевого пузыря, лейкозе, лимфоме, глиоме, глиобластоме, меланоме, раке яичника, раке щитовидной железы, раке пищевода, раке предстательной железы и раке молочной железы. Было установлено, что повышенная экспрессия CD73 также ассоциирована с инвазивностью опухоли, метастазированием и пониженной продолжительностью выживания пациентов. CD73 образует иммуносупрессивную среду, характеризующуюся повышенными уровнями аденозина, которые способствуют развитию и прогрессированию рака. Примечательно, что экспрессия CD73 была связана с прометастатическим фенотипом при меланоме и раке молочной железы.

**[0005]** Лиганд 1 программируемой гибели клеток (PD-L1), также известный как B7H1, представляет собой трансмембранный белок массой 40 кДа, который является основным препятствием для противоракового иммунитета. Связывание PD-L1 с рецептором программируемой гибели (PD-1) приводит к деактивации Т-клеток, защищает опухолевые клетки и подавляет способность иммунной системы к выявлению, допуская неконтролируемую пролиферацию раковых клеток. PD-L1 также связывает CD80, костимулирующую молекулу. В широком круге типов онкогенных и активированных иммунных клеток естественным образом экспрессируется PD-L1, включая антигенпрезентирующие клетки, макрофаги, моноциты, В-клетки, Т-клетки и клетки, не являющиеся гемопоэтическими. Кроме того, воспалительные цитокины индуцируют экспрессию PD-L1; включая интерферон гамма (IFN $\gamma$ ). Активированные Т-клетки продуцировали IFN $\gamma$ , наиболее сильный стимулятор экспрессии PD-L1. IFN $\gamma$ , в свою очередь, индуцирует экспрессию PD-L1, способствуя защите опухоли, механизму, известному как адаптивная иммунная устойчивость.

**[0006]** Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обладают большим потенциалом в качестве противораковых терапевтических средств. Тем не менее, клинические благоприятные эффекты ингибирования контрольных точек иммунного ответа были незначительными. Одно из возможных объяснений заключается в том, что в опухолях задействованы неперекрывающиеся механизмы иммуносупрессии для облегчения ускользания от иммунного ответа. Соответственно, существует необходимость в улучшенных композициях и способах ослабления иммуносупрессии, опосредованной опухолью.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**[0007]** Настоящее изобретение предусматривает способ лечения опухоли у пациента-человека, включающий введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 750 до 3000 мг. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 40 мг/кг.

**[0008]** Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения опухоли у пациента-человека, включающий введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0009]** Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения опухоли у пациента-человека, включающий введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии.

**[0010]** В некоторых аспектах способ лечения опухоли у пациента-человека включает введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0011]** В некоторых аспектах способ лечения опухоли у пациента-человека включает введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0012]** В некоторых аспектах способ лечения опухоли у пациента-человека включает введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии. В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0013]** В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 750 мг до 3000 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг и затем в дозе 3000 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг для четырех доз и затем в дозе 3000 мг.

**[0014]** В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые от 14 до 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 28 дней. В некоторых аспектах

олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней на протяжении по меньшей мере двух доз и затем каждые 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней на протяжении четырех доз и затем каждые 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз и затем каждые 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении двух или четырех доз и затем каждые 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении двух доз и затем каждые 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждый 21 день на протяжении четырех доз и затем один раз каждые 28 дней.

**[0015]** В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг один раз каждый 21 день на протяжении двух доз и затем в дозе 3000 мг один раз каждые 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг один раз каждый 21 день на протяжении четырех доз и затем в дозе 3000 мг один раз каждые 28 дней.

**[0016]** В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.

**[0017]** В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг.

**[0018]** В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые от 21 до 28 дней. В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 28 дней. В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день. В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день по меньшей мере в двух дозах и затем каждые 28 дней. В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день в четырех дозах и затем каждые 28 дней.

**[0019]** В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждый 21 день на протяжении четырех доз и затем в дозе 1500 мг каждые 28 дней.

**[0020]** В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.

- [0021] В некоторых аспектах средство химиотерапии включает по меньшей мере одно из цисплатина, пеметрекседа, наб-паклитаксела, карбоплатина, гемцитабина, цисплатина, оксалиплатина, лейковорина, 5-фторурацила и доцетаксела.
- [0022] В некоторых аспектах средство химиотерапии включает оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил.
- [0023] В некоторых аспектах оксалиплатин вводят в дозе  $85 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых аспектах оксалиплатин вводят каждые 2 недели.
- [0024] В некоторых аспектах лейковорин вводят в дозе  $400 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых аспектах лейковорин вводят каждые 2 недели.
- [0025] В некоторых аспектах 5-фторурацил вводят в дозе  $2400 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых аспектах 5-фторурацил вводят путем непрерывной внутривенной инфузии в течение от 46 до 48 часов. В некоторых аспектах 5-фторурацил вводят в течение от 46 до 48 часов каждые 2 недели.
- [0026] В некоторых аспектах средство химиотерапии включает оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорин,  $400 \text{ мг/м}^2$ , и 5-фторурацил,  $2400 \text{ мг/м}^2$ .
- [0027] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение бевацизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе  $5 \text{ мг/кг}$ . В некоторых аспектах бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели. В некоторых аспектах бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.
- [0028] В некоторых аспектах средство химиотерапии включает (а) наб-паклитаксел и карбоплатин; (b) гемцитабин и цисплатин; (с) гемцитабин и карбоплатин; (d) пеметрексед и карбоплатин и (е) пеметрексед и цисплатин.
- [0029] В некоторых аспектах наб-паклитаксел вводят в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых аспектах наб-паклитаксел вводят в дни 1, 8 и 15 21-дневного цикла.
- [0030] В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2$  или  $1250 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дни 1 и 8 21-дневного цикла.
- [0031] В некоторых аспектах пеметрексед вводят в дозе  $500 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых аспектах пеметрексед вводят каждые три недели.
- [0032] В некоторых аспектах карбоплатин вводят в дозе AUC 5 или 6. В некоторых аспектах карбоплатин вводят каждые три недели.
- [0033] В некоторых аспектах цисплатин вводят в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$ . В некоторых аспектах цисплатин вводят каждые три недели.
- [0034] В некоторых аспектах средство химиотерапии включает гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$ , и наб-паклитаксел,  $125 \text{ мг/м}^2$ .

**[0035]** В некоторых аспектах средство химиотерапии вводят с интервалом от каждые от 7 до каждые 28 дней. В некоторых аспектах средство химиотерапии вводит каждые 14 дней.

**[0036]** В некоторых аспектах введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к частичному ответу. В некоторых аспектах введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к полному ответу.

**[0037]** В некоторых аспектах опухоль является солидной опухолью. В некоторых аспектах солидная опухоль представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак головы и шеи, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), глиобластома, почечно-клеточный рак или рак поджелудочной железы. В некоторых аспектах рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых аспектах опухоль представляет собой операбельную опухоль NSCLC. В некоторых аспектах опухоль представляет собой опухоль NSCLC на ранней стадии. В некоторых аспектах опухоль представляет собой опухоль NSCLC IV стадии. В некоторых аспектах колоректальный рак является метастатическим с микросателлитной стабильностью.

**[0038]** В некоторых аспектах опухоль имеет высокую экспрессию PD-L1. Опухоль с высокой экспрессией PD-L1 может быть опухолью NSCLC.

**[0039]** В некоторых аспектах опухоль имеет низкую экспрессию PD-L1. Опухоль с низкой экспрессией PD-L1 может быть опухолью NSCLC.

**[0040]** В некоторых аспектах опухоль лишена активирующей мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или слитой молекулы на основе киназы анапластической лимфомы (ALK). Опухоль, в которой отсутствует мутация EGFR и/или слитая молекула на основе ALK, может быть опухолью NSCLC.

**[0041]** В некоторых аспектах пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее не подвергалась лечению. В некоторых аспектах пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее подвергалась лечению терапией на основе гемцитабина.

**[0042]** В некоторых аспектах опухоль не подвергалась предшествующему лечению при рецидиве и/или метастазировании. В некоторых аспектах пациенту становилось лучше на терапии, содержащей антитела к PD-1 или к PD-L1.

**[0043]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 1<sup>й</sup> линии, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг или 3000 мг каждые 2 недели на

протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, и где средство химиотерапии включает гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$ , и наб-паклитаксел,  $125 \text{ мг/м}^2$ , где средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 четырех 28-дневных циклов и затем каждые 4 недели.

**[0044]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 2<sup>й</sup> линии, олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе  $1500 \text{ мг}$  или  $3000 \text{ мг}$  каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, и где средство химиотерапии включает оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорин,  $400 \text{ мг/м}^2$ , и 5-ФУ,  $400 \text{ мг/м}^2$ , с последующим приемом  $2400 \text{ мг/м}^2$  5-ФУ, где средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 четырех 28-дневных циклов и затем каждые 4 недели.

**[0045]** В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение  $1500 \text{ мг}$  дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели.

**[0046]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой NSCLC IV стадии 1<sup>й</sup> линии с высокой экспрессией PD-L1, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе  $1500 \text{ мг}$  или  $3000 \text{ мг}$  каждые 2 недели в течение двух 14-дневных циклов и затем каждые 4 недели, и где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе  $1500 \text{ мг}$  каждые 4 недели.

**[0047]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой NSCLC IV стадии 1<sup>й</sup> линии с низкой экспрессией PD-L1, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (а) в дозе  $1500 \text{ мг}$  каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем каждые 4 недели или (б) в дозе  $2250 \text{ мг}$  каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем по  $3000 \text{ мг}$  каждые 4 недели; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе  $1500 \text{ мг}$  каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем каждые 4 недели; и средство химиотерапии включает: (а) наб-паклитаксел,  $100 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1, 8 и 15 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (б) гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$  или  $1250 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1 и 8 21-дневного цикла в течение 4 циклов и цисплатин,  $75 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (с) гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$  или  $1250 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1 и 8 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (д) пеметрексед,  $500 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов, где пеметрексед,  $500 \text{ мг/м}^2$ , необязательно вводят каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии после 4 циклов; или (е) пеметрексед,  $500 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов и цисплатин,  $75 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в

течение 4 циклов, где пеметрексед,  $500 \text{ мг/м}^2$ , необязательно вводят каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии после 4 циклов.

**[0048]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой местнораспространенную, неоперабельную опухоль NSCLC III стадии, и где (i)  $1500 \text{ мг}$  дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 4 недели и (ii)  $3000 \text{ мг}$  олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели в течение 2 месяцев и затем каждые 4 недели.

**[0049]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой операбельную раннюю опухоль NSCLC, и где (i) вводят  $1500 \text{ мг}$  дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii)  $3000 \text{ мг}$  олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели.

**[0050]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой метастатическую опухоль колоректального рака с микросателлитной стабильностью, и где (i)  $1500 \text{ мг}$  дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 4 недели; (ii)  $3000 \text{ мг}$  олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели; (iii) средство химиотерапии включает (a)  $400 \text{ мг/м}^2$  фолиновой кислоты каждые 2 недели, (b) оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , каждые 2 недели и (c)  $2400 \text{ мг/м}^2$  5-фторурацила каждые 2 недели; и (iv)  $5 \text{ мг/кг}$  бевацизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели.

**[0051]** В некоторых аспектах опухоль представляет собой опухоль колоректального рака с микросателлитной стабильностью, и где (i)  $1500 \text{ мг}$  дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 4 недели; (ii)  $3000 \text{ мг}$  олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели на протяжении четырех или пяти доз и затем каждые 4 недели; и (iii) средство химиотерапии включает (a)  $400 \text{ мг/м}^2$  фолиновой кислоты каждые 2 недели, (b) оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , каждые 2 недели и (c)  $400 \text{ мг/м}^2$  5-фторурацила в день 1 и затем  $2400 \text{ мг/м}^2$  5-фторурацила каждые 2 недели.

**[0052]** В некоторых аспектах пациент характеризуется общим состоянием 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

**[0053]** На **фиг. 1** представлен график, демонстрирующий концентрацию свободного sCD73 у яванских макаков, которым вводили дозу  $0 \text{ мг/кг}$  (группа 1),  $1 \text{ мг/кг}$  (группа 2),  $10 \text{ мг/кг}$  (группа 3) или  $107,8 \text{ мг/кг}$  (группа 4) олеклумаба. (См. пример 2.)

**[0054]** На **фиг. 2А и 2В** показано, что введение олеклумаба не повышало Т-зависимый ответ антител к гемоцианину лимфы улитки (KLH TDAR) в зависимости от дозы. На

**фиг. 2А** показаны средние титры IgM к KLH после иммунизации с помощью KLH обезьян, которым вводили дозу 0 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг или 107,8 мг/кг олеклумаба, и на **фиг. 2В** показаны средние титры IgG к KLH после иммунизации с помощью KLH обезьян, которым вводили дозу 0 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг или 107,8 мг/кг олеклумаба. (См. пример 2.)

**[0055]** На **фиг. 3А и 3В** показано, что введение олеклумаба не повышало выработку *ex vivo* IFN- $\gamma$  или IL-2 после стимуляции с помощью KLH мононуклеарных клеток периферической крови. На **фиг. 3А** показана средняя выработка специфического в отношении KLH IFN- $\gamma$  после иммунизации с помощью KLH обезьян, которым вводили дозу 0 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг или 107,8 мг/кг олеклумаба, и на **фиг. 3В** показана выработка специфического в отношении KLH IL-2 после иммунизации с помощью KLH обезьян, которым вводили дозу 0 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг или 107,8 мг/кг олеклумаба. (См. пример 2.)

**[0056]** На **фиг. 4** показано, что лимфокриптовиром (LCV) был выявлен с помощью qPCR в большинстве образцов, полученных от обезьян, которым вводили дозу 0 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг или 107,8 мг/кг олеклумаба. (См. пример 2.)

**[0057]** На **фиг. 5** показаны допущения при моделировании для фармакокинетической/фармакодинамической модели для применения в прогнозировании терапевтических доз олеклумаба для человека. Двухкомпонентная модель с линейным и мишень-опосредованным клиренсом распределения лекарственного средства использовалась для адекватного описания профилей сывороточной концентрации MEDI9447. Эта модель использовалась для описания фармакокинетических данных у обезьян и затем полученные параметры были аллометрически масштабированы для людей, чтобы предсказать дозы с помощью симуляции. (См. пример 2.)

**[0058]** На **фиг. 6А и 6В** показано фармакокинетическое моделирование для яванского макака и прогноз дозы для человека. Профили концентрации MEDI9447 в сыворотке крови яванского макака (**фиг. 6А**) были адекватно описаны во всех трех различных уровнях доз с помощью нелинейной модели, схематически показанной на (фигуре 5). После аллометрического масштабирования фармакокинетических параметров этой модели были симулированы профили концентрации в сыворотке крови человека (**фиг. 6В**). Целевая концентрация в сыворотке крови 52 мкг/мл был определен на основе данных подавления опухоли у сингенных мышей, и симуляция показала, что дозы, равные или превышающие 15 мг/кг, вводимые каждые две недели (Q2W), будут обеспечивать и поддерживать адекватную концентрацию в течение всего периода введения доз, что, как ожидается, приведет к эффективности. (См. пример 2.)

**[0059]** Фиг. 7А и 7В. На **фиг. 7А** показана блок-схема исследования для фазы повышения дозы у группы монотерапии олеклумабом (рак поджелудочной железы и колоректальный рак с микросателлитной стабильностью (MSS-CRC)). На **фиг. 7В** показана блок-схема исследования частей с расширением когорты установленной дозы и увеличением дозы в исследовании, в котором олеклумаб (MEDI9447) и дурвалумаб вводят в качестве комбинированной терапии пациентам-людям с солидными опухолями в запущенной стадии (рак поджелудочной железы и MSS-CRC). (См. пример 3.)

**[0060]** На **фиг. 8** показана схема введения доз для периодов скрининга, лечения и последующего наблюдения в исследовании, в котором олеклумаб (MEDI9447) вводят в качестве монотерапии, а также комбинированная терапия олеклумабом (MEDI9447) /дурвалумабом у пациентов-людей. (См. пример 3.)

**[0061]** На **фиг. 9А и 9В** показано количество свободного растворимого CD73, наблюдаемое после введения олеклумаба либо в качестве монотерапии (**фиг. 9А**), либо в качестве комбинированной терапии с дурвалумабом (**фиг. 9В**). sCD73, растворимый CD73; PD LLOQ, нижний предел количественного определения. (См. пример 3.)

**[0062]** На **фиг. 10А-С** показано, что олеклумаб снижает количество CD73 на Т-клетках периферической крови и поверхностную экспрессию CD73 в опухоли, что измерено с помощью средней интенсивности флуоресценции (MFI) (**фиг. 10А**), и процент CD73<sup>+</sup> CD4 и CD8 клеток; (**фиг. 10В**) в периферической крови во всех дозах после введения олеклумаба; и (**фиг. 10С**) в Т-клетках периферической крови. SSC; боковое светорассеяние. (См. пример 3.)

**[0063]** Фиг. 11А-С. На **фиг. 11А** показано изменение процентной доли окрашенных в отношении CD73 опухолевых клеток с интенсивностью 2<sup>+</sup> или 3<sup>+</sup> с помощью иммуногистохимического анализа через 20 дней после введения олеклумаба в дозе 10, 20 или 40 мг/кг у субъектов с раком поджелудочной железы или колоректальным раком (CRC). На **фиг. 11В** показано окрашивание в отношении CD73 опухолей до и после лечения олеклумабом. На **фиг. 11С** показано изменение количества окрашенных в отношении CD73 опухолевых клеток при интенсивности окрашивания 2<sup>+</sup> или 3<sup>+</sup> и изменение количества CD8 TIL через 20 дней после введения олеклумаба в дозе 10, 20 или 40 мг/кг относительно исходного уровня. (См. пример 3.)

**[0064]** На **фиг. 12** показано, что олеклумаб ингибировал ферментативную активность CD73 в микроокружении опухоли. Окрашивание показывает уменьшение количества свободного аденозина. (См. пример 3.)

- [0065] На **фиг. 13** показан средний PK профиль из исследования монотерапии олеклумабом. Объединенные PK данные (N = 116) по всем показателям и монотерапии, а также в комбинации с дурвалумабом. (См. пример 3.)
- [0066] На **фиг. 14А и 14В** показано, что олеклумаб продемонстрировал доказательство PD эффекта. На **фиг. 14А** показано изменение процентной доли опухоли. На **фиг. 14В** показано изменение количества CD8 TIL. (См. пример 3.)
- [0067] На **фиг. 15** показана фаза расширения когорты установленной дозы олеклумаба в комбинации с дурвалумабом. (См. пример 4.)
- [0068] На **фиг. 16** показана клиническая активность олеклумаба в комбинации с дурвалумабом при MSS-CRC. Текущее лечение в течении > 600 дней. (См. пример 4.)
- [0069] На **фиг. 17** показана клиническая активность олеклумаба в комбинации с дурвалумабом при раке поджелудочной железы. (См. пример 4.)
- [0070] На **фиг. 18** показана клиническая активность олеклумаба в комбинации с дурвалумабом при EGFRm NSCLC. (См. пример 4.)
- [0071] На **фиг. 19** показана блок-схема исследования для фазы увеличения дозы олеклумаба в комбинации с дурвалумабом и средством химиотерапии (гемцитабин + наб-паклитаксел для субъектов с метастатической PDAC 1L [когорта А]; mFOLFOX для субъектов с метастатической PDAC 2L [когорта В]). (См. пример 5.)
- [0072] На **фиг. 20** показана схема лечения для фазы увеличения дозы олеклумаба в комбинации с дурвалумабом и средством химиотерапии (гемцитабин + наб-паклитаксел для субъектов с метастатической PDAC 1L [когорта А]; mFOLFOX для субъектов с метастатической PDAC 2L [когорта В]). (См. пример 5.)
- [0073] На **фиг. 21** показана блок-схема исследования для фазы расширения когорты установленной дозы олеклумаба в комбинации с дурвалумабом и средством химиотерапии. (См. пример 5.)
- [0074] На **фиг. 22** показана схема лечения для фазы расширения когорты установленной дозы олеклумаба в комбинации с дурвалумабом и средством химиотерапии (гемцитабин + наб-паклитаксел для субъектов с метастатической PDAC 1L [когорта А]). (См. пример 5.)
- [0075] На **фиг. 23** показана схема лечения для фазы расширения когорты установленной дозы олеклумаба в комбинации с дурвалумабом и средством химиотерапии mFOLFOX для субъектов с метастатической PDAC 2L [когорта В]). (См. пример 5.)
- [0076] На **фиг. 24А-Д** показаны схемы лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) IV стадии первой линии. На **фиг. 24А** показан график введения доз

монотерапии дурвалумабом. На **фиг. 24В** показан график введения доз дурвалумаба + олеклумаба. На **фиг. 24С** показан график введения доз дурвалумаба + средства химиотерапии. На **фиг. 24D** показан график введения доз дурвалумаба + средства химиотерапии + олеклумаба. (См. пример 6.)

**[0077]** На **фиг. 25А-В** показаны схемы лечения для местнораспространенного неоперабельного немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) III стадии. На **фиг. 25А** показан график введения доз монотерапии дурвалумабом. D = дурвалумаб; a = субъекты получают дурвалумаб в дозе 1500 мг внутривенно (IV) каждые 4 недели (Q4W) в день 1 каждого цикла. На **фиг. 25В** показан график введения доз дурвалумаба + олеклумаба. D = дурвалумаб; O = олеклумаб; a = субъекты получают 1500 мг внутривенно (IV) каждые 4 недели (Q4W) в день 1 каждого цикла и олеклумаб, 3000 мг, IV каждые 2 недели (Q2W) (день 1 и день 15) для цикла 1 и цикла 2, затем Q4W, начиная с цикла 3, день 1 (D1). В дни, когда вводят дурвалумаб и олеклумаб, сначала вводят олеклумаб. (См. пример 7.)

**[0078]** На **фиг. 26А-С** показаны схемы лечения для операбельного немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) на ранней стадии. На **фиг. 26А** показано лечение на протяжении всего исследования. На **фиг. 26В** показан график введения доз дурвалумаба в виде монотерапии: субъекты получают дурвалумаб, 1500 мг, внутривенно (IV) каждые 2 недели (Q4W) в неделю 1, день 1. W = неделя; D = день; Du = дурвалумаб. На **фиг. 26С** показан график введения доз дурвалумаба + олеклумаба: субъекты получали дурвалумаб, 1500 мг, IV Q4W в неделю 1, день 1 и олеклумаб, 3000 мг, IV каждые 2 недели (Q2W) в неделю 1, день 1 и неделю 3, день 1. W = неделя; D = день; Du = дурвалумаб; O = олеклумаб. (См. пример 8.)

**[0079]** На **фиг. 27** показаны схемы лечения метастатического колоректального рака с микросателлитной стабильностью. DLT = дозолIMITирующая токсичность; FOLFOX = фолиновая кислота (лейковорин), 5-флуороурацил, оксалиплатин. Субъекты в контроле 1 получали FOLFOX с бевацизумабом. Субъекты в группах S1 и E1 также получали дурвалумаб, 1500 мг, внутривенно (IV) каждые 4 недели (Q4W) в день 1 каждого второго 14-дневного цикла и олеклумаб, 3000 мг, IV каждые 2 недели (Q2W) x 4 дозы, начиная с цикла 1, день 1, затем Q4W, начиная с цикла 5, день 1. В дни, когда вводят дурвалумаб и олеклумаб, сначала вводят олеклумаб. (См. пример 9.)

**[0080]** На **фиг. 28** показаны схемы лечения метастатического колоректального рака высокого риска с микросателлитной стабильностью. mFOLFOX6 = фолиновая кислота (лейковорин), 5-фторурацил, оксалиплатин. Субъекты в контрольной группе получают mFOLFOX6. Субъекты в группе E1-COC получали mFOLFOX6 с дурвалумабом, 1500 мг, внутривенно (IV) каждые 4 недели (Q4W). Субъекты в группе E2 получают mFOLFOX6 с

дурвалумабом, 1500 мг, IV Q4W и олеклумабом, 300 мг, IV каждые 2 недели (Q2W) на протяжении четырех дозах, затем Q4W, начиная с цикла 5 (неделя 9, день 1). В дни, когда вводят дурвалумаб и олеклумаб, сначала вводят олеклумаб. (См. пример 10.)

**[0081]** Фиг. 29А-Г. На фиг. 29А-Н показан индивидуальный рост опухоли (СТ26) после лечения комбинацией антител к CD73, антител к PD-L1, 5FU и ОНР. На фиг. 29Г показана кривая Каплана-Мейера (кривая выживания) мышей BALB/c, несущих опухоль СТ26, после лечения комбинацией антител к CD73, антител к PD-L1, 5FU и ОНР. (См. пример 11.)

**[0082]** На фиг. 30 показано увеличение количества IFN $\gamma$ <sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и NKp46<sup>+</sup> лимфоцитов в микроокружении опухоли (ТМЕ) мышей BALB/c, несущих опухоль СТ26, после лечения комбинацией антител к CD73, антител к PD-L1, 5FU, и ОНР. (См. пример 11.)

**[0083]** Фиг. 31А-Г. На фиг. 31А-Н показан индивидуальный рост опухоли (СТ26) после лечения комбинацией антител к CD73, антител к PD-L1 и доцетаксела. На фиг. 31Г показана кривая Каплана-Мейера (кривая выживания) мышей BALB/c, несущих опухоль СТ26, после лечения комбинацией антител к CD73, антител к PD-L1 и доцетаксела. (См. пример 11.)

**[0084]** На фиг. 32А-Н показаны индивидуальные профили роста опухолей мышей C57BL/6, несущих опухоль MCA205, после лечения комбинацией антител к CD73, антител к PD-L1, 5FU и ОНР. (См. пример 11.)

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[0085]** Настоящее изобретение относится к моноклональному антителу, направленному на CD73, такому как олеклумаб, или его антигенсвязывающему фрагменту и к применению такого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента при лечении опухолей. Настоящее изобретение также относится к способам лечения опухоли, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, антитела к CD73, такого как олеклумаб, или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с моноклональным антителом, направленным на PD-L1, таким как дурвалумаб, или его антигенсвязывающим фрагментом. Настоящее изобретение также относится к способам лечения опухоли, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, антитела к CD73, такого как олеклумаб, или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с антителом к PD-L1, таким как дурвалумаб, в комбинации со средством химиотерапии.

**[0086]** Используемые в соответствии с настоящим изобретением следующие термины, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения. Если согласно

контексту не требуется иное, то выражения в единственном числе будут охватывать форму множественного числа, и выражения во множественном числе будут включать форму единственного числа.

**[0087]** Термин "антитело", используемый в данном документе, относится к белку, который способен к распознаванию и специфическому связыванию с антигеном. Стандартные или традиционные антитела млекопитающих содержат тетрамер, который, как правило, состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, при этом каждая пара состоит из одной "легкой" цепи (как правило, имеющей молекулярную массу приблизительно 25 кДа) и одной "тяжелой" цепи (как правило, имеющей молекулярную массу приблизительно 50-70 кДа). Термины "тяжелая цепь" и "легкая цепь", применяемые в данном документе, относятся к любому полипептиду иммуноглобулина, имеющему соответствующую последовательность переменного домена для придания специфичности целевому антигену. Аминоконцевая часть каждой легкой и тяжелой цепи, как правило, включает переменный домен из от приблизительно 100 до 110 или больше аминокислот, который, как правило, отвечает за распознавание антигена.

Карбоксиконцевая часть каждой цепи, как правило, определяет константный домен, ответственный за эффекторную функцию. Таким образом, в антителе, встречающемся в природе, полноразмерный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина включает переменный домен ( $V_H$ ), и три константных домена ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ ), и шарнирную область между  $C_{H1}$  и  $C_{H2}$ , где домен  $V_H$  расположен на аминоконце полипептида, и домен  $C_{H3}$  расположен на карбоксильном конце, и полноразмерный полипептид легкой цепи иммуноглобулина включает переменный домен ( $V_L$ ) и константный домен ( $C_L$ ), где домен  $V_L$  расположен на аминоконце полипептида, и домен  $C_L$  расположен на карбоксильном конце.

**[0088]** В полноразмерных легких и тяжелых цепях переменные и константные домены, как правило, соединены с помощью "J"-области, состоящей из приблизительно 12 или более аминокислот, с тяжелой цепью, также включающей "D"-область, состоящую из приблизительно 10 или более аминокислот. Переменные области каждой пары легкая/тяжелая цепь, как правило, образуют антигенсвязывающий участок. Переменные домены антител, встречающихся в природе, как правило, демонстрируют такую же основную структуру относительно консервативных каркасных областей (FR), соединенных посредством трех гиперпеременных областей, также называемых областями, определяющими комплементарность, или CDR. CDR из двух цепей каждой пары, как правило, выравниваются с помощью каркасных областей, что может обеспечить связывание с конкретным эпитопом. От аминоконца до карбоксильного конца

вариабельные домены как легкой, так и тяжелой цепи, как правило, содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

**[0089]** Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к части интактного антитела и/или относится к определяющим антиген вариабельным доменам интактного антитела. Известно, что антигенсвязывающая функция антитела может быть осуществлена фрагментами полноразмерного антитела. Примеры фрагментов антител включают без ограничения фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv, линейные антитела, одноцепочечные антитела, диатела и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

**[0090]** Термин "пациент", который используется в данном документе, включает субъектов-людей.

**[0091]** "Нарушение" представляет собой любое состояние, при котором лечение с использованием антител по настоящему изобретению может приносить пользу. "Нарушение" и "состояние" используются в данном документе взаимозаменяемо и включают хронические и острые нарушения или заболевания, в том числе те патологические состояния, которые предрасполагают пациента к рассматриваемому нарушению.

**[0092]** Термин "солидная опухоль", который используется в данном документе, относится к ненормальной массе ткани, которая обычно не содержит кист или жидких областей. Примеры солидных опухолей включают плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак шейки матки, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и уротелиальный рак мочевого пузыря.

**[0093]** Термины "лечение" или "лечить", которые используются в данном документе, относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. В число нуждающихся в лечении входят пациенты с опухолью, а также пациенты с предрасположенностью к опухоли или пациенты, у которых появление опухоли должно быть предупреждено. В конкретных вариантах осуществления описанные в данном документе антитела можно применять для лечения опухолей, таких как солидные опухоли. В конкретных вариантах осуществления лечение опухоли включает ингибирование роста опухоли, стимулирование уменьшения опухоли или и то, и другое.

**[0094]** Термин "фармацевтическая композиция" или "терапевтическая композиция", которые используются в данном документе, относятся к соединению или композиции, способным вызывать необходимый терапевтический эффект при правильном введении пациенту. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и

терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антитела по настоящему изобретению.

**[0095]** Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемый носитель", который используются в данном документе, относится к одному или нескольким материалам состава, подходящим для выполнения или усиления доставки одного или нескольких антител по настоящему изобретению.

**[0096]** Термины "олеклумаб" и "MEDI9447", которые используются в данном документе, относятся к человеческому mAb, представляющему собой иммуноглобулин G1 ламбда (IgG1 $\lambda$ ), которое селективно связывается и ингибирует эктонуклеотидазную активность CD73, как описано в патенте США № 9938356, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Тройная мутация L234F/L235E/P331S (согласно системе нумерации Европейского Союза) кодируется в константной области тяжелой цепи, что значительно снижает эффекторную функцию IgG. Олеклумаб ингибирует катализ АМФ до аденозина и органического фосфата с помощью CD73. Внеклеточный аденозин опосредует иммуносупрессивные эффекты как MDSC, так и Treg, среди прочего.

**[0097]** В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2. В других вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 3-5, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 6-8.

**[0098]** В конкретных вариантах осуществления опухоль у пациента-человека лечат путем введения пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0099]** Монотерапевтическая доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, подлежащая введению пациенту, будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента.

**[00100]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве монотерапии или

комбинированной терапии, где доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от 750 мг до 3000 мг. В некоторых вариантах осуществления доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 750 мг. В некоторых вариантах осуществления доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 2250 мг. В некоторых вариантах осуществления доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 3000 мг.

**[00101]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве монотерапии, где доза составляет 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве монотерапии, где доза составляет 40 мг/кг.

**[00102]** В конкретных вариантах осуществления пациенту с опухолью вводят олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент только один раз или в редких случаях, при этом пациент все равно получает благоприятный эффект. В дополнительных вариантах осуществления пациенту вводят дополнительные последующие дозы.

Последующие дозы можно вводить с различными интервалами времени в зависимости от возраста, массы тела пациента, клинической оценки, опухолевой нагрузки и/или других факторов, в том числе по усмотрению лечащего врача.

**[00103]** В конкретных вариантах осуществления болюсную нагрузочную дозу олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту с опухолью. В конкретных вариантах осуществления пациенту будут вводить первую дозу олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, а затем вторую более низкую дозу олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Вторую более низкую дозу можно повторять с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней. В конкретных вариантах осуществления первая доза олеклумаба составляет 40 мг/кг, и вторая более низкая доза олеклумаба составляет 20 мг/кг.

**[00104]** В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение

девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение двухмесячного периода лечения, в течение четырехмесячного периода лечения или в течение шестимесячного или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение однолетнего периода лечения, в течение двухлетнего периода лечения, в течение трехлетнего или большего периода лечения.

**[00105]** В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждую неделю, каждые две недели, каждые четыре недели, каждые шесть недель, каждые восемь недель, каждые 10 недель или каждые двенадцать недель.

**[00106]** В конкретных вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют с интервалом от каждые 7 дней до каждые 28 дней. В других вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждые 14 дней. В дополнительных вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждые 28 дней.

**[00107]** В конкретных вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют с интервалом от каждые 7 дней до каждые 28 дней (например, каждые 7 дней, каждые 14 дней, каждый 21 день или каждые 28 дней). В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух, трех или четырех доз) и затем каждые 28 дней. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух, трех или четырех доз) и затем каждые 28 дней.

**[00108]** В данном документе также предусмотрены способы лечения солидной опухоли у пациента-человека, включающие введение пациенту 40 мг/кг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В данном документе также предусмотрены способы лечения солидной опухоли у пациента-человека, включающие введение пациенту от 750 до 3000 мг (например, 750, 1500, 2250 или 3000 мг) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[00109]** В других вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в комбинированной терапии с дурвалумабом или его антигенсвязывающим фрагментом.

**[00110]** Термин "дурвалумаб", который используется в данном документе, относится к антителу, которое селективно связывает PD-L1 и блокирует связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и CD80, которое описано в патенте США № 9493565, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Домен дурвалумаба, представляющий собой кристаллизующийся фрагмент (Fc), содержит тройную мутацию в константном домене тяжелой цепи IgG1, которая уменьшает степень связывания с компонентом C1q системы комплемента и Fcγ-рецепторами, отвечающими за опосредование антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC).

**[00111]** В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 10. В других вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 11-13, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 14-16.

**[00112]** В конкретных вариантах осуществления пациенту с опухолью вводят олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации с дурвалумабом или его антигенсвязывающим фрагментом только один раз или в редких случаях, при этом пациент все равно получает благоприятный эффект. В дополнительных вариантах осуществления пациенту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами времени в зависимости от возраста, массы тела пациента, клинической оценки, опухолевой нагрузки и/или других факторов, в том числе по усмотрению лечащего врача.

**[00113]** В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, вводимый в комбинированной терапии с дурвалумабом или его антигенсвязывающим фрагментом, вводят в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение

двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение двухмесячного периода лечения, в течение четырехмесячного периода лечения или в течение шестимесячного или большего периода лечения.

**[00114]** В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, вводимый в комбинированной терапии с дурвалумабом или его антигенсвязывающим фрагментом, вводят каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели, каждые шесть недель, каждые восемь недель, каждые 10 недель или каждые двенадцать недель. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинированной терапии с дурвалумабом или его антигенсвязывающим фрагментом вводят в течение однолетнего периода лечения, в течение двухлетнего периода лечения, в течение трехлетнего или большего периода лечения.

**[00115]** В конкретных вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинированной терапии с дурвалумабом или его антигенсвязывающим фрагментом, повторяют с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней. В других вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждые 14 дней. В других вариантах осуществления введения олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждый 21 день. В дополнительных вариантах осуществления введения олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждые 28 дней. В дополнительных вариантах осуществления введения олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 14 дней на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух, трех или четырех доз) и затем каждые 28 дней. В дополнительных вариантах осуществления введения олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента осуществляют каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух, трех или четырех доз) и затем каждые 28 дней.

**[00116]** В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб вводят приблизительно так же часто, как и олеклумаб. В конкретных вариантах осуществления введения дурвалумаба

повторяют с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней. В других вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждые 14 дней. В других вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждый 21 день. В дополнительных вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждые 28 дней. В дополнительных вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух доз, трех доз или четырех доз) и затем повторяют каждые 28 дней.

**[00117]** Доза комбинированной терапии олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента с дурвалумабом будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве комбинированной терапии, где доза составляет 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве комбинированной терапии, где доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 750 мг, 1500 мг, 2250 мг или 3000 мг.

**[00118]** Доза комбинированной терапии дурвалумаба с олеклумабом будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве комбинированной терапии, где доза составляет 3 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве комбинированной терапии, где доза дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 1500 мг.

**[00119]** В конкретных вариантах осуществления болюсную нагрузочную дозу олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и/или дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят пациенту с опухолью. В конкретных вариантах осуществления пациенту будут вводить первую дозу олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и/или дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента с последующей второй более низкой дозой олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и/или дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.



недели и 20 мг/кг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 20 мг/кг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели и 20 мг/кг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 40 мг/кг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели и 20 мг/кг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

**[00123]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 1500 мг или 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели в течение двух 28-дневных циклов доз и затем каждые 4 недели и 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели.

**[00124]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели и 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[00125]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели в течение двух месяцев и затем каждые 4 недели и 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели.

**[00126]** В других вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент может быть введен в комбинированной терапии со средством химиотерапии.

**[00127]** В конкретных вариантах осуществления пациенту с опухолью вводят олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации со средством химиотерапии только один раз или в редких случаях, при этом пациент все равно получает благоприятный эффект. В дополнительных вариантах осуществления пациенту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами времени в зависимости от возраста, массы тела пациента, клинической оценки, опухолевой нагрузки и/или других факторов, в том числе по усмотрению лечащего врача.

**[00128]** В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации со средством химиотерапии вводят в течение двухнедельного периода лечения, в течение трехнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления

олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение двухмесячного периода лечения, в течение четырехмесячного периода лечения или в течение шестимесячного или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинированной терапии со средством химиотерапии вводят в течение однолетнего периода лечения, в течение двухлетнего периода лечения, в течение трехлетнего или большего периода лечения.

**[00129]** В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации со средством химиотерапии вводят каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели, каждые шесть недель, каждые восемь недель, каждые 10 недель или каждые двенадцать недель.

**[00130]** В конкретных вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации со средством химиотерапии повторяют с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней. В других вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждые 14 дней. В других вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждый 21 день. В дополнительных вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют каждые 28 дней. В дополнительных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух, трех или четырех доз) и затем каждые 28 дней. В дополнительных вариантах осуществления введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента осуществляют каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух, трех или четырех доз) и затем каждые 28 дней.

**[00131]** Доза комбинированной терапии олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента со средством химиотерапии будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации со средством химиотерапии, где доза олеклумаба или его

антигенсвязывающего фрагмента составляет 750 мг, 1500 мг или 3000 мг. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации со средством химиотерапии, где доза олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 2250 мг.

**[00132]** В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает по меньшей мере одно из цисплатина, пеметрекседа, наб-паклитаксела, карбоплатина, гемцитабина, цисплатина, оксалиплатина, лейковорина, 5-фторурацила и доцетаксела. В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает комбинацию по меньшей мере двух препаратов из цисплатина, пеметрекседа, наб-паклитаксела, карбоплатина, гемцитабина, цисплатина, оксалиплатина, лейковорина, 5-фторурацила и доцетаксела. В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил. В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает наб-паклитаксел и карбоплатин. В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает гемцитабин и цисплатин. В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает гемцитабин и карбоплатин. В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает пеметрексед и карбоплатин. В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает пеметрексед и цисплатин.

**[00133]** В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии включает по меньшей мере одно из гемцитабина, наб-паклитаксела, оксалиплатина, лейковорина и 5-фторурацила.

**[00134]** Доза комбинированной терапии средства химиотерапии с олеклумабом будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента. Олеклумаб можно использовать в комбинации со средством химиотерапии с использованием любого режима химиотерапии, известного в уровне техники. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз гемцитабина в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2$  и наб-паклитаксела в дозе  $125 \text{ мг/м}^2$ . В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз оксалиплатина в дозе  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорина в дозе  $400 \text{ мг/м}^2$  и 5-фторурацила в дозе  $2400 \text{ мг/м}^2$ .

**[00135]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз оксалиплатина,  $85 \text{ мг/м}^2$ . В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз лейковорина,  $400 \text{ мг/м}^2$ . В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз 5-фторурацила (5-FU),  $2400 \text{ мг/м}^2$ . В конкретных

вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз оксалиплатина, 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорина, 400 мг/м<sup>2</sup>, и 5-фторурацила, 2400 мг/м<sup>2</sup>.

**[00136]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз наб-паклитаксела, 100 мг/м<sup>2</sup>. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз гемцитабина, 1000 или 1250 мг/м<sup>2</sup>. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз пеметрекседа, 500 мг/м<sup>2</sup>. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз карбоплатина с AUC 5 или 6. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз цисплатина, 75 мг/м<sup>2</sup>.

**[00137]** В конкретных вариантах осуществления средство химиотерапии вводят приблизительно так же часто, как и олеклумаб. В конкретных вариантах осуществления введение средства химиотерапии повторяют с интервалом от каждые 7 дней до каждые 28 дней. В других вариантах осуществления введение средства химиотерапии повторяют каждые 7 дней. В других вариантах осуществления введение средства химиотерапии повторяют каждые 14 дней. В других вариантах осуществления введение средства химиотерапии повторяют каждый 21 день. В дополнительных вариантах осуществления введение средства химиотерапии повторяют каждые 28 дней. В других вариантах осуществления введение средства химиотерапии повторяют в дни 1 и 8 21-дневного цикла.

**[00138]** В других вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в комбинированной терапии со средством химиотерапии и дурвалумабом или его антигенсвязывающим фрагментом.

**[00139]** В конкретных вариантах осуществления комбинированной терапии, включающей олеклумаб, дурвалумаб и средство химиотерапии, дурвалумаб вводят приблизительно так же часто, как и олеклумаб. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб вводят приблизительно в два раза чаще, чем дурвалумаб. В конкретных вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней. В других вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждые 14 дней. В дополнительных вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждый 21 день. В дополнительных вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждые 28 дней. В дополнительных вариантах осуществления введение дурвалумаба повторяют каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз (например, на протяжении двух доз, трех доз или четырех доз) и затем повторяют каждые 28 дней.

**[00140]** Доза комбинированной терапии дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента с олеклумабом или его антигенсвязывающим фрагментом и средством химиотерапии будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве комбинированной терапии, где доза дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 1500 мг.

**[00141]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 750 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели и гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$ , и наб-паклитаксел,  $125 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1, 8 и 15 и затем каждые 4 недели. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 1500 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели и гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$ , и наб-паклитаксел,  $125 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1, 8 и 15 и затем каждые 4 недели. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели и гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$ , и наб-паклитаксел,  $125 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1, 8 и 15 и затем каждые 4 недели.

**[00142]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 750 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели и оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорин,  $400 \text{ мг/м}^2$ , и 5-фторурацил,  $2400 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1 и 15 и затем каждые 4 недели. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 1500 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели и оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорин,  $400 \text{ мг/м}^2$ , и 5-фторурацил,  $2400 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1 и 15 и затем каждые 4 недели. В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели и оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорин,  $400 \text{ мг/м}^2$ , и 5-фторурацил,  $2400 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1 и 15 и затем каждые 4 недели.

**[00143]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 1500 мг или 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели и средство химиотерапии, включающее гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$ , и наб-паклитаксел,  $125 \text{ мг/м}^2$ . Средство химиотерапии можно вводить в дни 1, 8 и 15 четырех 28-дневных циклов и затем каждые 4 недели. Кроме того, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить каждые 4 недели.

**[00144]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят 1500 мг или 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели и средство химиотерапии, включающее оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорин,  $400 \text{ мг/м}^2$ , и 5-FU,  $400 \text{ мг/м}^2$ , за которым следует 5-FU,  $2400 \text{ мг/м}^2$ . Средство химиотерапии можно вводить в дни 1 и 15 четырех 28-дневных циклов и затем каждые 4 недели. Кроме того, 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить каждые 4 недели.

**[00145]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят (i) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (a) в дозе 1500 мг каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем каждые 4 недели или (b) в дозе 2250 мг каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем в дозе 3000 мг каждые 4 недели; (ii) дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе 1500 мг каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем каждые 4 недели и (iii) средство химиотерапии, включающее: (a) наб-паклитаксел,  $100 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1, 8 и 15 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (b) гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$  или  $1250 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1 и 8 21-дневного цикла в течение 4 циклов и цисплатин,  $75 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (c) гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$  или  $1250 \text{ мг/м}^2$ , в дни 1 и 8 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (d) пеметрексед,  $500 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; или (e) пеметрексед,  $500 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов и цисплатин,  $75 \text{ мг/м}^2$ , в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов. Пеметрексед может быть дополнительно назначен в качестве поддерживающей терапии, например в дозе  $500 \text{ мг/м}^2$  каждые 4 недели.

**[00146]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят (i) 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели; (ii) 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении пяти доз и затем каждые 4 недели и (iii) средство химиотерапии, включающее (a) 400

мг/м<sup>2</sup> фолиновой кислоты каждые 2 недели, (b) оксалиплатин, 85 мг/м<sup>2</sup>, каждые 2 недели и (c) 400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила в день 1 и затем 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила каждые 2 недели.

**[00147]** В других вариантах осуществления бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в комбинированной терапии с олеклумабом или его антигенсвязывающим фрагментом и средством химиотерапии (например, со средством химиотерапии, включающим оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил).

**[00148]** Термин "бевацизумаб", который используется в данном документе, относится к антителу, которое селективно связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), который описан в патентах США №№ 6884879 и 7169901, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[00149]** В конкретных вариантах осуществления бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления бевацизумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 17, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 18. В других вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 19-21, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 22-24.

**[00150]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят одну или несколько доз, составляющих 5 мг/кг, бевацизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

Бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить, например, каждые 2 недели. Бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить, например, внутривенно.

**[00151]** В конкретных вариантах осуществления пациенту вводят (i) 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели; (ii) 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели; (iii) средство химиотерапии, включающего (a) 400 мг/м<sup>2</sup> фолиновой кислоты каждые 2 недели, (b) оксалиплатин, 85 мг/м<sup>2</sup>, каждые 2 недели и (c) 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила каждые 2 недели; и (iv) 5 мг/кг бевацизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели.

**[00152]** В конкретных вариантах осуществления пациент, который получает лечение, имеет солидную опухоль, которая представляет собой рак молочной железы, рак яичника,

рак головы и шеи, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), глиобластома, почечно-клеточный рак или рак поджелудочной железы.

**[00153]** В конкретных вариантах осуществления пациент, который получает лечение, имеет солидную опухоль, такую как колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого или рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления пациент имеет протоковую аденокарциному поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее не подвергалась лечению. В конкретных вариантах осуществления пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее подвергалась лечению терапией на основе гемцитабина.

**[00154]** В конкретных вариантах осуществления пациент имеет операбельную опухоль NSCLC, опухоль NSCLC на ранней стадии или опухоль NSCLC IV стадии.

**[00155]** В конкретных вариантах осуществления пациент имеет метастатический колоректальный рак.

**[00156]** В конкретных вариантах осуществления пациент имеет опухоль с высокой экспрессией PD-L1 или с низкой экспрессией PD-L1. Опухоль с высокой экспрессией PD-L1 или низкой экспрессией PD-L1 может представлять собой NSCLC.

**[00157]** В конкретных вариантах осуществления пациент имеет опухоль, которая лишена активирующей мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или слитой молекулы на основе киназы анапластической лимфомы (ALK). Такая опухоль может представлять собой опухоль NSCLC.

**[00158]** В конкретных вариантах осуществления пациент имеет опухоль, которая не подвергалась предшествующему лечению при рецидиве и/или метастазировании.

**[00159]** Антитела по настоящему изобретению могут быть выбраны для парентерального введения. Например, антитела по настоящему изобретению можно вводить посредством внутривенной инфузии или посредством подкожной инъекции. В конкретных вариантах осуществления введение осуществляют путем внутривенной инфузии.

**[00160]** **Критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST)** относятся к набору опубликованных правил, которые определяют, когда пациентам с раком становится лучше, остаются такими же или ухудшаются во время периодов лечения. Типы ответа, которые может иметь пациент, представляют собой полный ответ

(CR), частичный ответ (PR), прогрессирующее заболевание (PD) и стабильное заболевание (SD).

**[00161]** Предусмотренные в данном документе способы можно применять для контроля заболевания (DC), представляющего собой опухоль. Контроль заболевания может представлять собой полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или стабильное заболевание (SD).

**[00162]** "Полный ответ" (CR) относится к исчезновению всех поражений, независимо от того, поддаются ли они измерению, и отсутствию новых поражений. Подтверждение полного ответа можно получить с помощью повторной последующей оценки не ранее чем через четыре недели после даты первого документального подтверждения. Новые не поддающиеся измерению поражения исключают CR.

**[00163]** "Частичный ответ" (PR) относится к уменьшению опухолевой нагрузки на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем. Подтверждение можно получить с помощью последующей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после даты первого документального подтверждения.

**[00164]** "Прогрессирующее заболевание" (PD) относится к увеличению опухолевой нагрузки на  $\geq 25\%$  по сравнению с минимальной зарегистрированной (наиболее низким уровнем). Подтверждение можно получить с помощью последующей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после даты первого документального подтверждения. Новые не поддающиеся измерению поражения не определяют PD.

**[00165]** "Стабильное заболевание" (SD) относится к случаю несоответствия критериям CR, PR или PD.

**[00166]** Без ограничения настоящего изобретения ряд вариантов осуществления настоящего изобретения описан ниже с целью иллюстрации.

**[00167]** В одном аспекте (A1) способов, предусмотренных в данном документе, способ лечения опухоли у пациента-человека включает введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[00168]** В одном аспекте A1 (A2) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 2 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг.

**[00169]** В другом аспекте A1 (A3) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 40 мг/кг.

**[00170]** В одном аспекте любого из A1-A3 (A4) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней.

- [00171]** В одном аспекте A4 (A5) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней.
- [00172]** В другом аспекте A4 (A6) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 28 дней.
- [00173]** В одном аспекте любого из A1-A6 (A7) введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к частичному ответу.
- [00174]** В другом аспекте любого из A1-A6 (A8) введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к полному ответу.
- [00175]** В другом аспекте любого из A1-A6 (A9) опухоль представляет собой солидную опухоль.
- [00176]** В одном аспекте A9 (A10) солидная опухоль представляет собой колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого или рак поджелудочной железы.
- [00177]** В одном аспекте любого из A1-A10 (A11) пациент характеризуется общим состоянием 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).
- [00178]** В одном аспекте (A12) способов, предусмотренных в данном документе, способ лечения солидной опухоли у пациента-человека включает введение пациенту 40 мг/кг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
- [00179]** В одном аспекте (A13) способов, предусмотренных в данном документе, способ лечения опухоли у пациента-человека включает введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
- [00180]** В одном аспекте A13 (A14) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 2 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг.
- [00181]** В одном аспекте A13 или A14 (A15) дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 3 мг/кг, 10 мг/кг или 20 мг/кг.
- [00182]** В одном аспекте любого из A13-A15 (A16) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней.
- [00183]** В одном аспекте любого из A13-A16 (A17) дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней.
- [00184]** В одном аспекте любого из A13-A17 (A18) опухоль представляет собой солидную опухоль.
- [00185]** В одном аспекте A18 (A19) солидная опухоль представляет собой колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого или рак поджелудочной железы.

- [00186] В одном аспекте любого из A13-A19 (A20) пациент характеризуется общим состоянием 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).
- [00187] В одном аспекте (A21) способов, предусмотренных в данном документе, способ лечения опухоли у пациента-человека включает введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии.
- [00188] В одном аспекте A21 (A22) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 750 мг, 1500 или 3000 мг.
- [00189] В одном аспекте A21 или A22 (A23) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с интервалом от каждые 14 дней до каждые 28 дней.
- [00190] В одном аспекте любого из A21-A23 (A24) способ дополнительно включает введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
- [00191] В одном аспекте A24 (A25) дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей 1500 мг.
- [00192] В одном аспекте A24 или A25 (A26) дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 28 дней.
- [00193] В одном аспекте любого из A21-A26 (A27) средство химиотерапии включает по меньшей мере одно из гемцитабина, наб-паклитаксела, оксалиплатина, лейковорина и 5-фторурацила.
- [00194] В одном аспекте A27 (A28) средство химиотерапии включает гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup>, и наб-паклитаксел, 125 мг/м<sup>2</sup>.
- [00195] В другом аспекте A27 (A29) средство химиотерапии включает оксалиплатин, 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин, 400 мг/м<sup>2</sup>, и 5-фторурацил, 2400 мг/м<sup>2</sup>.
- [00196] В одном аспекте любого из A21-A29 (A30) средство химиотерапии вводят с интервалом от каждые 7 дней до каждые 28 дней.
- [00197] В одном аспекте любого из A29-A30 (A31) 5-фторурацил вводят путем непрерывной внутривенной инфузии в течение от 46 до 48 часов.
- [00198] В одном аспекте A28 (A32) пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее не подвергалась лечению.
- [00199] В одном аспекте A29 (A33) пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее подвергалась лечению терапией на основе гемцитабина.

## ПРИМЕРЫ

**[00200]** Следующие примеры являются иллюстративными для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и различных путей применения. Они изложены исключительно для пояснительных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения.

### **Пример 1. Оценка токсичности олеклумаба у мышей и обезьян**

**[00201]** Мышь и яванского макака выбирали в качестве фармакологически релевантных видов для оценки токсичности олеклумаба. Эта оценка была основана на совокупности факторов: (i) идентичность белковых последовательностей от умеренной до высокой между CD73 мыши и яванского макака и CD73 человека (86% и 98%, соответственно); (ii) схожая аффинность связывания олеклумаба с CD73 мыши, яванского макака и человека и (iii) схожая эффективность олеклумаба в отношении ферментативной активности рекомбинантного CD73 мыши, обезьяны и человека в клеточных анализах *in vitro*. Кроме того, у яванских макаков однократные IV дозы  $\geq 1$  мг/кг олеклумаба (самая низкая испытанная доза) подавляли растворимый CD73 в сыворотке крови с продолжительностью подавления, которая зависит от дозы. Системный и местный типы токсичности олеклумаба оценивали в исследованиях токсичности надлежащей лабораторной практики (GLP) на мышах CD-1 (5-недельная, повторная внутривенная [IV] болюсная доза, один раз каждые 4 дня, всего 9 доз) в дозе 0 мг/кг, 100 мг/кг или 200 мг/кг и на яванских макаках (5-недельная, повторная IV 30-минутная инфузия, один раз в неделю, всего 5 доз) в дозе 0 мг/кг, 30,5 мг/кг, 103,7 или 300,7 мг/кг. Не было отмечено побочных эффектов, связанных с олеклумабом, у мышей CD-1 при дозах до 200 мг/кг или у яванских макаков при дозах до 300,7 мг/кг. Также не было отмечено влияния олеклумаба на фармакологические конечные точки безопасности (электрокардиограммы [ЭКГ], артериальное давление и поведенческие исследования), которые оценивались в рамках 5-недельного исследования на яванских макаках. Следовательно, уровень дозы, не вызывающий наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), считался равным 200 мг/кг/доза (самая высокая испытанная доза; максимальная наблюдаемая концентрация [ $C_{\max}$ ], 6200 мкг/мл; площадь под кривой зависимости концентрации от времени [ $AUC$ ]<sub>0-96 ч.</sub>, 229000 мкг·ч./мл) у мышей CD-1 и 300,7 мг/кг/доза (самая высокая испытанная доза;  $C_{\max}$ , 11000 мкг/мл;  $AUC$ <sub>0-168,5 ч.</sub>, 834000 мкг·ч./мл) у яванских макаков. При оценке GLP перекрестной реактивности человеческих тканей, окрашивание олеклумабом наблюдали в нескольких типах клеток на всей исследуемой панели человеческих тканей.

**[00202]** Способность олеклумаба (отдельно или в комбинации с дурвалумабом) индуцировать высвобождение цитокинов оценивали в анализах *in vitro* человека с использованием мононуклеарных клеток крови или периферической крови здоровых доноров. Олеклумаб отдельно или в комбинации с дурвалумабом, представленный в растворе или иммобилизованный на пластиковых лунках путем сухого покрытия, не вызывал высвобождения цитокинов.

## **Пример 2. Исследование фармакокинетики/фармакодинамики однократной дозы на яванских макаках**

**[00203]** Пяти самцам яванских макаков вводили однократную IV болюсную дозу олеклумаба в дозе 0 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг или 107,8 мг/кг. Сыворотку крови собирали перед введением первой дозы за 0,08, 0,5, 2, 8 и 24 часа и через 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 и 35 дней после введения дозы.

**[00204]** Для выявления свободного sCD73 планшеты покрывали 0,5 мкг/мл антителом к CD-73 в течение ночи и затем на планшеты добавляли 50 мкл сыворотки крови обезьяны. Планшеты инкубировали в течение  $15 \pm 1$  мин., промывали и добавляли антитела к CD73-HRP. Свободный sCD73 подавлялся во всех группах доз, однако подавление свободного sCD73 зависело от дозы (фигура 1).

**[00205]** Чтобы определить иммунную модуляцию, измеряли ответ на экзогенный антиген (KLH). Ответ на экзогенный антиген (KLH) определяли путем первой иммунизации обезьян в день 1 с помощью KLH без адьюванта. Т-клеточно-зависимый гуморальный иммунный ответ (TDAR) на KLH определяли в дни 7, 8, 11, 15, 22, 29 и 36. Стимуляцию KLH *ex vivo* IFN- $\gamma$  и IL-2 PBMC с помощью ELISPOT определяли в дни 1, 4, 8, 7, 15 и 22. Олеклумаб не усиливал ответы на экзогенный антиген (KLH). Ответы антител IgM и IgG к KLH были выявлены, но не показали дозозависимого увеличения при лечении олеклумабом (фигуры 2A и 2B). Ответы Т-клеток на стимуляцию KLH *ex vivo* выявляли, но они не менялись при лечении олеклумабом (фигуры 3A и 3B).

**[00206]** Ответ на эндогенный патоген также исследовали путем верификации эндогенного патогена. Антитела к эндогенным патогенам измеряли с помощью хемилюминесцентного анализа ELISA в дни 1, 8, 14, 15 и 29 и эндогенный патоген IFN- $\gamma$  Т-клетки определяли с помощью ELISPOT в дни -14 и 29. LCV (гомолог EBV у обезьяны) выявляли на низких уровнях у большинства яванских макаков (фигура 4). Титры IgG к gp125 EBV и gB CMV выявляли, но они не менялись при лечении олеклумабом. Т-клеточные ответы на EBV BZLF1 и инактивированный человеческий CMV выявляли, но они не менялись в зависимости от лечения олеклумабом.

### **Пример 3. Монотерапия олеклумабом и в комбинации с дурвалумабом при лечении солидных опухолей**

**[00207]** Это исследование было впервые проведено на людях (ФТИН), фаза 1, многоцентровое, открытое, с увеличением дозы и с расширением когорты установленной дозы олеклумаба, вводимого в качестве единственного средства или в комбинации с дурвалумабом у взрослых субъектов для оценки безопасности, переносимости, РК, иммуногенности, фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности у взрослых субъектов с выбранными солидными опухолями на запущенной стадии. Блок-схемы исследования увеличения дозы и расширения когорты установленной дозы для этой части исследования показаны на фигурах 7А и 7В. Следующие аббревиатуры и обозначения используются для описания блок-схемы исследования. DLT = дозолIMITирующая токсичность; MSS-CRC = CRC с микросателлитной стабильностью.

**[00208]** Безопасность оценивали по наличию нежелательных явлений (AE), серьезных нежелательных явлений (SAE), DLT и по изменению лабораторных параметров, показателей жизненно важных функций и результатов электрокардиограммы по сравнению с исходным уровнем. Конечные точки для оценки противоопухолевой активности включали объективный ответ (OR), контроль заболевания (DC), продолжительность ответа (DoR), выживание без прогрессирования (PFS) и общее выживание (OS). Для оценки ответа опухоли использовали RECIST вер. 1.1. Фармакокинетические параметры включают без ограничения максимальную наблюдаемую концентрацию, площадь под кривой зависимости концентрации от времени, клиренс и конечный период полувыведения. Конечные точки для оценки иммуногенности олеклумаба и дурвалумаба включали количество и процент субъектов, у которых появились выявляемые антитела к лекарственным средствам и конечные точки для оценки фармакодинамической активности включали оценку целевой экспрессии (например, CD73, PD-L1) в образцах биопсии опухоли.

#### **1. Субъекты**

**[00209]** Для группы увеличения дозы популяция субъектов включала субъектов в возрасте  $\geq 18$  лет с гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциномой прямой кишки (CRC) или аденокарциномой поджелудочной железы. Субъекты с CRC или аденокарциномой поджелудочной железы должны были получать стандартную терапию и иметь прогресс, были резистентными к стандартной терапии или непереносимыми ее.

**[00210]** На фазе увеличения дозы субъекты с CRC или аденокарциномой поджелудочной железы не получали более пяти предшествующих линий терапии. Субъекты с CRC, включенные в фазу расширения когорты установленной дозы, получали по меньшей мере две, в том числе схемы, содержащие фторпиримидин [например, 5-FU или капецитабин], оксалиплатин и иринотекан, если не было противопоказаний), но не более четырех предыдущих линий системной терапии при метастазировании и не должны иметь дефектную ДНК с репарацией неспаренных оснований. Допускались субъекты с мутацией KRAS (например, экзон 2, кодон 12 или 13).

**[00211]** Субъекты с аденокарциномой поджелудочной железы, включенные в фазу расширения когорты установленной дозы, должны были получить одну, но не более двух предыдущих линий системной терапии при метастазировании. Первые двадцать субъектов с CRC и аденокарциномой поджелудочной железы в фазе расширения когорты установленной дозы должны иметь положительную экспрессию CD73 согласно ИНС на по меньшей мере 10% опухолевых клеток со слабым, умеренным или сильным окрашиванием или с комбинацией такого окрашивания.

**[00212]** Все субъекты должны были иметь по меньшей мере 1 поражение, которое можно было измерить с использованием рекомендаций RECIST, оценку восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 или 1, а также адекватную функцию органов. Адекватная функция органа определялась как: абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 1500/\text{мм}^3$ ; количество тромбоцитов  $\geq 75000/\text{мм}^3$ ; международное нормализованное отношение, полученное из протромбинового времени, и частичное тромбопластиновое время  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ; гемоглобин  $\geq 9,0$  г/дл; клиренс креатинина или CrCl в суточной моче  $> 50$  мл/мин., как определено по формуле Кокрофта-Голта; общий билирубин  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , за исключением случаев у субъектов с подтвержденной или предполагаемой болезнью Жильбера (для этих субъектов билирубин должен составлять  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ); аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT)  $\leq 2,5 \times$  верхний предел нормы (ULN) (AST/ALT может достигать  $5 \times \text{ULN}$  при наличии метастазов в печени, но не может быть связан с одновременным повышенным билирубина); калий, натрий, магний и кальций (с поправкой на сывороточный альбумин)  $\leq 1$  степени или в установленных пределах нормы; и альбумин  $\geq 3,0$  г/дл.

**[00213]** Субъектов исключали из участия в исследовании, если они имели предшествующее лечение агонистом TNFRSF, получали предшествующую терапию по схемам введения, содержащим антагонисты CTLA-4, PD-L1 или PD-1, для субъектов с CRC или аденокарциномой поджелудочной железы, им требовалось применение дополнительного средства иммуносупрессии, отличного от кортикостероидов, для

ведения АЕ, они переносили рецидив АЕ при повторном применении и в настоящее время требуют поддерживающие дозы > 10 мг в день преднизона или его эквивалента, получали любую традиционную или исследовательскую противораковую терапию в течение 28 дней до первой дозы олеклумаба и в течение 14 дней после первой дозы олеклумаба, или получали любую сопутствующую химиотерапию, иммунотерапию, биологическую или гормональную терапию для лечения рака.

## **2. Фаза увеличения дозы**

**[00214]** Фаза увеличения дозы исследования состояла из 2 групп: (i) возрастающие уровни доз монотерапии олеклумабом и (ii) возрастающие уровни доз олеклумаба в комбинации с уровнем однократной дозы дурвалумаба, оба вводят субъектам с CRC или аденокарциномой поджелудочной железы на запущенной стадии.

**[00215]** В группе увеличения доз при монотерапии олеклумабом каждая из последовательных когорт из от 3 до 6 субъектов получала 1 из 4 уровней доз олеклумаба (5, 10, 20 или 40 мг/кг) путем IV инфузии Q2W, если не была достигнута максимально переносимая доза (MTD) до того, как были завершены все когорты увеличения дозы (фигура 8). В группе увеличения доз при комбинационной терапии олеклумабом/дурвалумабом каждая из последовательных когорт из от 3 до 6 субъектов получала 1 из 4 уровней доз олеклумаба (5, 10, 20 или 40 мг/кг) и уровень однократной дозы дурвалумаба, 10 мг/кг, путем IV инфузии Q2W, если не была достигнута MTD до того, как были завершены все когорты увеличения дозы (фигура 8). Если MTD олеклумаба превышалась на уровень дозы 5 мг/кг в группе монотерапии или комбинированной терапии, то в этой группе исследовали более низкий уровень дозы олеклумаба, 2 мг/кг.

**[00216]** Выбор дозы олеклумаба был основан на доклинических данных и пределах клинической безопасности, основанных на доклинических данных безопасности, которые описаны выше для мышей и обезьян. Предполагалось, что фармакологически обусловленный начальный уровень дозы олеклумаба в 5 мг/кг обеспечит от 98% до 91% насыщения CD73 в первом интервале введения доз (пик и минимум, соответственно). При уровне начальной дозы 5 мг/кг исследование токсичности на яванских макаках предусматривало 19-кратный (на основе эквивалентной дозы для человека [HED]), 73-кратный (на основе C<sub>max</sub>) и 70-кратный (на основе AUC) пределы безопасности. План увеличения дозы в данном исследовании был разработан для достижения более высокого и более устойчивого подавления мишени-CD73 при сохранении адекватных пределов безопасности. При наивысшей дозе 40 мг/кг исследование токсичности на яванских

макаках обеспечило 2-кратный (на основе NED), 8-кратный (на основе Cmax) и 8-кратный (на основе AUC) пределы безопасности.

**[00217]** Уровень дозы и график лечения дурвалумабом (10 мг/кг Q2W) были основаны на безопасной дозе, установленной в фазе 1/2 исследования для оценки безопасности, переносимости и РК дурвалумаба у субъектов с солидными опухолями на запущенной стадии.

**[00218]** В предложенном начальном уровне 1 комбинированной дозы олеклумаба и дурвалумаба использовался уровень дозы дурвалумаба, показавший приемлемый профиль безопасности (10 мг/кг IV Q2W) с уровнем дозы олеклумаба (5 мг/кг IV Q2W), который не предполагал обеспечение максимального ингибирования CD73 на протяжении всего интервала введения доз. Если MTD была превышена до предложенных максимальных комбинированных доз 40 мг/кг олеклумаба и 10 мг/кг дурвалумаба, то для дальнейшего изучения комбинированного введения доз использовали 3 мг/кг дурвалумаба.

**[00219]** Фаза увеличения дозы была выполнена по формату 3 + 3. В каждую когорту с определенным уровнем дозы включали не менее трех субъектов, при этом введение первой дозы исследуемого продукта осуществляли в шахматном порядке на минимум 24 часа между первым и вторым субъектами, получавшими лечение в каждой когорте уровня дозы. Если дозолIMITирующие токсические эффекты (DLT) не наблюдались у первых 3 субъектов в течение периода оценки DLT) и все доступные данные по безопасности были рассмотрены комитетом по увеличению дозы для конкретного исследования, увеличение дозы продолжали для следующей когорты с более высокими дозами. Если 1 из 3 субъектов в когорте уровня дозы испытал DLT, то эту когорту уровня дозы расширяли до общего количества в 6 субъектов. Если не более чем у 1 из 6 субъектов в когорте уровней доз наблюдали DLT, то увеличение дозы продолжали для следующей когорты с более высокими уровнями доз. Шесть субъектов были включены в когорту с наивысшим уровнем дозы, который не превышал MTD.

**[00220]** В группе комбинации олеклумаба/дурвалумаба, если MTD была превышена при любом уровне дозы олеклумаба, то изучали дополнительную когорту олеклумаба с дурвалумабом, 3 мг/кг Q2W. Первая когорта из от 3 до 6 субъектов получала олеклумаб в той же дозе и графику лечения, что превышало MTD, но теперь с дурвалумабом в дозе 3 мг/кг путем IV инфузии Q2W. Если MTD не была превышена и при условии, что это не самая высокая доза, определенная протоколом монотерапии олеклумабом, то каждая из дополнительных последовательных когорт из от 3 до 6 субъектов была включена в соответствии с вышеуказанными уровнями доз олеклумаба после графика лечения Q2W или Q4W в комбинации с 3 мг/кг дурвалумаба Q2W. По завершении увеличения

комбинированной дозы, если MTD не была превышена при 10 мг/кг дурвалумаба Q2W, то исследовали альтернативный график лечения олеклумабом с наивысшим уровнем дозы, который не превышал MTD для графика лечения Q2W или Q4W в комбинации с дурвалумабом 20 мг/кг Q4W.

### 3. Результаты

**[00221]** Среди 42 субъектов, оцениваемых по эффективности в фазе расширения когорты установленной дозы олеклумаба 40 мг/кг + дурвалумаба 10 мг/кг, общий уровень объективного ответа (ORR; подтвержденного и неподтвержденного) составлял 7,1% (доверительный интервал [CI] 95%: 1,5%, 19,5%). ORR (подтвержденный и неподтвержденный) в когортах MSS-CRC (n = 21) и аденокарциномы поджелудочной железы (n = 20) составлял 4,8% (CI 95%: 0,1%, 23,8%) и 10,0% (CI 95%: 1,2%, 31,7%), соответственно. Общий уровень контроля заболевания (DCR; 8 недель) в фазе расширения когорты установленной дозы составлял 16,7% (CI 95%: 7,0%, 31,4%). DCR в когортах MSS-CRC и аденокарциномы поджелудочной железы составлял 14,3% (CI 95%: 3,0%, 36,3%) и 20,0% (CI 95%: 5,7%, 43,7%), соответственно.

**[00222]** Следующие ниже PK данные основаны на 97 субъектах в общей сложности, прошедших лечение олеклумабом от 5 до 40 мг/кг Q2W, вводимым либо в качестве монотерапии (n = 40), либо в комбинации с дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W (n = 57). Олеклумаб, по всей видимости, демонстрировал нелинейную PK при самой низкой дозе олеклумаба 5 мг/кг и демонстрировал линейную PK при дозах олеклумаба 10 мг/кг и выше в когортах как монотерапии, так и комбинированной терапии. Концентрации в сыворотке крови были похожими, когда олеклумаб вводили отдельно или в комбинации с дурвалумабом. Экспозиции PK (остаточная концентрация в плазме крови [C<sub>trough</sub>]) увеличивались более пропорционально при применении олеклумаба от 5 до 10 мг/кг и приблизительно пропорционально при дозах олеклумаба от 10 до 40 мг/кг. Накопление олеклумаба наблюдали после повторного введения дозы; средний коэффициент накопления колебался от 1,15 до 1,46 для C<sub>max</sub> и от 1,68 до 10,7 для C<sub>trough</sub>.

**[00223]** Полное подавление свободного растворимого CD73 наблюдали после введения олеклумаба в качестве монотерапии или в комбинированной терапии. Уровни свободного растворимого CD73 в сыворотке крови были ниже предела выявления (0,25 нг/мл) у большинства субъектов все время после первой дозы олеклумаба. (Фигура 9).

**[00224]** Олеклумаб снижал поверхностную экспрессию CD73, измеренную по средней интенсивности флуоресценции (MFI) (фигура 10A), и процент CD73+ CD4 и CD8 клеток

(фигура 10B) в периферических Т-клетках во всех дозах без одновременного снижения общего количества CD4 и CD8 клеток (фигура 10C).

**[00225]** Лечение олеклумабом с увеличением дозы привело к уменьшению количества окрашенных в отношении CD73 опухолевых клеток с помощью ИНС при дозе 40 мг/кг через 20 дней после начала лечения (фигуры 11A и 11B). Лечение только олеклумабом уменьшало опухолевую экспрессию CD73 у 5/9 пациентов, у которых экспрессировалось >5% 2+/3+ CD73 на исходном уровне, и в то же время увеличивало TIL CD8+ во всех 5 образцах (фигура 11C). Олеклумаб также подавлял ферментативную активность CD73 в микроокружении опухоли (фигура 12).

**[00226]** Линейную PK наблюдали при  $\geq 10$  мг/кг олеклумаба. Основываясь на этих результатах, ожидается, что концентрации выше 40 мкг/мл в сыворотке крови обеспечат нейтрализацию > 99% CD73, и расчетный эффективный период полувыведения при продолжительности введения доз был определен как ~ 13 дней (фигура 13). ADA не обнаружены. Олеклумаб также продемонстрировал доказательство PD эффекта (фигура 14). Снижение количества CD73 при 40 мг/кг олеклумаба было связано с увеличением CD8+ Т-клеток у пациентов с > 5% 2+/3+ CD73 на исходном уровне. На основании анализа безопасности, фармакокинетики (PK), фармакодинамики (PD) и предварительной эффективности была выбрана рекомендуемая доза олеклумаба для фазы 2 40 мг/кг Q2W.

#### **Пример 4. Комбинация олеклумаба с дурвалумабом; фаза расширения когорты установленной дозы**

##### **1. Субъекты**

**[00227]** Исследование расширение когорты установленной дозы олеклумаба, вводимого в комбинации с дурвалумабом, было проведено у взрослых субъектов для оценки безопасности, переносимости, PK, иммуногенности, фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности у взрослых субъектов с выбранными солидными опухолями на запущенной стадии. Блок-схема исследования расширения когорты установленной комбинированной дозы показана на фигуре 15. Следующие аббревиатуры и обозначения используются для описания блок-схемы исследования; MAD = максимальная введенная доза; MTD = максимально переносимая доза; EGFRm = мутант рецептора эпидермального фактора роста; NSCLC = немелкоклеточный рак легкого.

**[00228]** Субъекты с NSCLC, включенные в фазу расширения когорты установленной дозы, должны иметь мутацию EGFR, которая, как известно, связана с TKI чувствительностью EGFR (включая G719X, делецию экзона 19, L858R, L861Q), и должны были получать по крайней мере одну, но не более 4 предыдущих линий терапии (включая

исследуемую терапию) при метастазировании, должны были получать одобренное лечение с помощью EGFR TKI и затем должны были показать клиническое или радиологическое прогрессирование или непереносимость.

**[00229]** Субъектов исключали из участия в исследовании, если они имели предшествующее лечение агонистом TNFRSF, они ранее подвергались какой-либо исследуемой иммунотерапии или получали EGFR TKI, получали предшествующую терапию схемами, содержащими CTLA-4, PD-L1, им требовалось применение дополнительного средства иммуносупрессии, отличного от кортикостероидов, для ведения АЕ, они переносили рецидив АЕ при повторном применении и в настоящее время требуют поддерживающие дозы  $> 10$  мг в день преднизона или его эквивалента, получали любую традиционную или исследовательскую противораковую терапию в течение 28 дней до первой дозы олеклумаба и в течение 14 дней после первой дозы олеклумаба, или получали любую сопутствующую химиотерапию, иммунотерапию, биологическую или гормональную терапию для лечения рака.

**[00230]** Расширение когорты установленной дозы комбинированной терапии олеклумабом/дурвалумабом начинали после установления MTD или MAD в группе комбинированной терапии в фазе увеличения дозы. Фаза расширения когорты установленной дозы комбинированной терапии включала следующие три опухолеспецифические когорты: а) до 100 субъектов с ранее полученным лечением MSS-CRC, б) до 100 субъектов с ранее полученным лечением аденокарциномой поджелудочной железы и с) до 40 субъектов с ранее полученным лечением NSCLC EGFRm.

**[00231]** Выбор уровня дозы и графика лечения основывался на соображениях, связанных с РК, безопасностью и сравнительными фармакодинамическими эффектами, в зависимости от уровня дозы и графика лечения с ограничением, что уровень дозы не превышал применимые MTD или MAD.

**[00232]** Для каждой из когорт MSS-CRC, аденокарциномы поджелудочной железы и EGFRm NSCLC с расширением когорты установленной дозы был проведен промежуточный анализ, куда были включены первые 20 субъектов, и их наблюдали в течение по меньшей мере 16 недель. Для каждой из когорт MSS-CRC и аденокарциномы поджелудочной железы был проведен второй промежуточный анализ после включения 40 субъектов и наблюдения в течение по меньшей мере 16 недель.

**[00233]** Всех субъектов регулярно оценивали в отношении противоопухолевой активности. Оценку противоопухолевой активности проводили с использованием объективного ответа (OR), контроля заболевания (DC), продолжительности ответа (DoR),

выживания без прогрессирования (PFS) и общего выживания (OS). Для оценки ответа опухоли использовали рекомендации RECIST вер. 1.1. Все субъекты будут наблюдаться в отношении выживания до конца исследования.

### 3. Результаты

**[00234]** Среди 42 субъектов, оцениваемых по эффективности в фазе расширения когорты установленной дозы олеклумаба 40 мг/кг + дурвалумаба 10 мг/кг, общий уровень объективного ответа (ORR; подтвержденного и неподтвержденного) составлял 7,1% (доверительный интервал [CI] 95%: 1,5%, 19,5%). Подтвержденные ORR в когортах MSS-CRC (n = 41) и аденокарциномы поджелудочной железы (n = 41) составляли 2,4% (CI 95%: 0,1%, 23,8%) и 7,3% (неподтвержденные) и 4,9% (подтвержденные) (CI 95%: 1,2%, 31,7%), соответственно. См. фигуры 16 и 17. Общий уровень контроля заболевания (DCR; 8 недель) в фазе расширения когорты установленной дозы составлял 16,7% (CI 95%: 7,0%, 31,4%). DCR в когортах MSS-CRC и аденокарциномы поджелудочной железы составлял 14,3% (CI 95%: 3,0%, 36,3%) и 20,0% (CI 95%: 5,7%, 43,7%), соответственно.

**[00235]** Подтвержденные ORR при NSCLC EGFRm (n = 20) составляли 20% для всех пациентов по сравнению с 9,8%, когда дурвалумаб вводили в качестве монотерапии (см. исследование *ATLANTIC*; Clinicaltrials.gov № NCT02087423) (фигура 18).

#### **Пример 5. Лечение олеклумабом с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии у субъектов с метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы**

**[00236]** Исследование представляет собой фазу 1b/2 многоцентрового открытого исследования с увеличением дозы и расширением когорты установленной дозы для оценки безопасности, предварительной противоопухолевой активности, иммуногенности и PK олеклумаба с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии, назначаемой субъектам с метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (PDAC). Субъекты с ранее не проведенным лечением метастатической PDAC (1L метастатической PDAC) были включены в когорту А. Субъекты с метастатической PDAC, ранее получавшие средство химиотерапии на основе гемцитабина (без воздействия 5-FU, капецитабина или оксалиплатина; 2L метастатической PDAC) были включены в когорту В. Исследование состоит из 2 частей: увеличения дозы (часть 1) и расширение когорты установленной дозы (часть 2).

**[00237]** В это исследование было включено примерно 204 субъекта: до 24 субъектов в часть 1 (увеличение дозы) и до 180 субъектов в часть 2 (расширение когорты

установленной дозы). Все субъекты в обеих когортах получали лечение до прогрессирования заболевания (и до тех пор, пока критерии лечения в условиях прогрессирующего заболевания [PD] не были выполнены), непереносимой токсичности, отзыва информированного согласия субъекта или выполнения другого критерия прекращения лечения.

**[00238]** Безопасность оценивали по наличию нежелательных явлений (AE), серьезных нежелательных явлений (SAE), DLT и по изменению лабораторных параметров, показателей жизненно важных функций и результатов электрокардиограммы по сравнению с исходным уровнем. Конечные точки для оценки противоопухолевой активности включали объективный ответ (OR), контроль заболевания (DC), продолжительность ответа (DoR), выживание без прогрессирования (PFS) и общее выживание (OS). Для оценки ответа опухоли использовали RECIST вер. 1.1.

Фармакокинетические параметры включали без исключения максимальную наблюдаемую концентрацию ( $C_{max}$ ), время достижения  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), AUC, клиренс, кажущийся объем распределения ( $V_d$ ) и конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ). Также оценивали образование антител к лекарственным средствам (ADA) и их потенциальное влияние на безопасность, фармакодинамику, PK и противоопухолевую активность.

## 1. Субъекты

**[00239]** Субъекты в данном исследовании включали взрослых субъектов в возрасте  $\geq 18$  лет с гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциномой поджелудочной железы. Субъекты с ранее не проводимым лечением метастатической PDAC (1L метастатической PDAC) были включены в когорту А. Субъекты с метастатической PDAC, ранее получавшие средство химиотерапии на основе гемцитабина (без воздействия 5-FU, капецитабина или оксалиплатина [если это рассматривается как линия терапии]; 2L метастатической PDAC) были включены в когорту В.

**[00240]** Все субъекты должны были иметь по меньшей мере 1 поражение, которое можно было измерить с использованием рекомендаций RECIST, оценку восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 или 1, а также адекватную функцию органов. Адекватная функция органа определялась как: абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 1500$  мк/л; количество тромбоцитов  $\geq 100\ 000$  мк/л; гемоглобин  $\geq 9,0$  г/дл; клиренс креатинина  $> 40$  мл/мин.; общий билирубин  $\leq 1,5 \times ULN$ , за исключением субъектов с подтвержденной или предполагаемой болезнью Жильбера (для этих субъектов билирубин должен быть  $\leq 3 \times ULN$ ); аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT)  $\leq 2,5 \times$  верхний предел нормы (ULN) (AST/ALT может достигать  $5 \times ULN$  при наличии метастазов в печени; и альбумин  $\geq 3,0$  г/дл.

**[00241]** Субъекты исключались из участия в исследовании, если им вводили любую традиционную или исследуемую противоопухолевую терапию в течение 21 дня или паллиативную лучевую терапию в течение 14 дней до запланированной первой дозы исследуемого лечения или предшествующего лечения любой иммуноопосредованной терапией.

## **2. Фаза увеличения дозы**

**[00242]** Во время части 1 было выполнено увеличение дозы олеклумаба в комбинации с дурвалумабом и средством химиотерапии (гемцитабин + наб-паклитаксел для субъектов 1L метастатической PDAC [когорты А]; модифицированная схема лейковорина, 5-фторурацила и оксалиплатина (mFOLFOX) для субъектов 2L метастатической PDAC [когорты В]) для определения максимальной переносимой дозы (MTD) или максимальной дозы, определенной протоколом, для каждой схемы (см. фигуру 19). До 24 субъектов было включено в часть 1 (увеличение дозы): от 9 до 12 субъектов с 1L метастатической PDAC были включены в когорту А и от 9 до 12 субъектов с 2L метастатической PDAC были включены в когорту В и получали лечение с увеличивающимися уровнями доз олеклумаба.

**[00243]** Увеличение дозы начиналось с включения по меньшей мере 3 субъектов (и до 6 субъектов) на уровне дозы 1 (1500 мг IV Q2W × 4, затем Q4W). За субъектами наблюдали в отношении DLT. Если DLT не наблюдали в когорте с от 3 до 6 оцениваемых субъектов, то после обзора всех доступных данных по безопасности разрешалось увеличение дозы для следующей когорты с более высокой дозой. Если 1 субъект в когорте уровня дозы из 3 или более субъектов, подлежащих оценке, испытывает DLT, то эту когорту уровня дозы расширяли до 6 субъектов. Если не более чем у 1 из 6 субъектов в когорте уровней доз наблюдали DLT, то увеличение дозы продолжали для следующей когорты с более высокими дозами. Если  $\geq 2$  субъектов в когорте уровня дозы испытывали DLT, то MTD была превышена и в эту когорту уровня дозы субъектов дополнительно не включали. Если это происходило, то когорту предыдущего уровня дозы оценивали в отношении MTD, и всех 6 субъектов лечили на предыдущем уровне дозы, если еще не увеличивали. Если  $\leq 1$  из 6 субъектов испытывали DLT на предыдущем уровне дозы, то этот уровень дозы был MTD. Если MTD была превышена на уровне начальной дозы, то можно было оценить более низкий уровень дозы олеклумаба 750 мг (уровень дозы -1).

**[00244]** Как показано на фигуре 20 и изложено ниже, во время фазы увеличения дозы пациенты получали следующее лечение.

### Когорта А

- Олеклумаб в одном из 3 уровней доз (750 мг, 1500 мг или 3000 мг) IV Q2W на протяжении 4 доз, затем каждые 4 недели (Q4W), и
- дурвалумаб, 1500 мг, IV Q4W, и
- гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup>, IV и наб-паклитаксел, 125 мг/м<sup>2</sup>, IV в дни 1, 8 и 15 и затем повторяли по графику Q4W.

#### Когорта В

- Олеклумаб в одном из 3 уровней доз (750 мг, 1500 мг или 3000 мг) IV Q2W на протяжении 4 доз, затем Q4W, и
- дурвалумаб, 1500 мг, IV Q4W, и
- mFOLFOX в дни 1 и 15 и затем повторяли по графику Q4W: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> IV; лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> IV; 5-FU 400 мг/м<sup>2</sup> IV болюсно с последующим введением 5-FU 2400 мг/м<sup>2</sup> путем непрерывной IV инфузии в течение от 46 до 48 часов

Таблица 1. Уровни доз олеклумаба для оценивания в части 1 (увеличение дозы)

Средства	Уровень дозы -1 N = от 3 до 6 субъектов	Уровень дозы 1 N = от 3 до 6 субъектов	Уровень дозы 2 N = 6 субъектов
Олеклумаб (Когорты А и В)	750 мг IV Q2W × 4, затем Q4W	1500 мг IV Q2W × 4, затем Q4W	3000 мг IV Q2W × 4 затем Q4W

### **3. Фаза расширение когорты установленной дозы**

**[00245]** После того, как для когорты была идентифицирована рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D), выполняли включение в часть 2 расширение когорты установленной дозы, как изложено на фигуре 21. Во время части 2 (расширение когорты установленной дозы) RP2D олеклумаба, идентифицированной в части 1 для каждой схемы, оценивали с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии. До 180 субъектов было включено в часть 2, по 30 субъектов в каждой группе лечения. Пациенты были разбиты на группы в соответствии с опухолевой экспрессией CD73 с помощью иммуногистохимии (ИНС) и рандомизированы в группу лечения. Субъекты в когорте А (1L метастатической PDAC) были рандомизированы 1:1:1 в одну из 3 групп лечения: гемцитабин и наб-паклитаксел (группа А1); олеклумаб + гемцитабин и наб-паклитаксел (группа А2) или олеклумаб + дурвалумаб + гемцитабин и наб-паклитаксел (группа А3). Субъекты в когорте В (2L метастатической PDAC) будут рандомизированы 1:1:1 в одну из 3 групп лечения: mFOLFOX (группа В1); олеклумаб + mFOLFOX (группа В2) или

олеклумаб + дурвалумаб + mFOLFOX (группа В3). Перекрестного перехода между группами лечения не было.

**[00246]** Уровень дозы олеклумаба определяли во время части 1 (увеличение дозы). Как показано на фигурах 22 и 23 и изложено в ниже, субъекты в когортах А и В были рандомизированы для получения лечения следующим образом.

#### Когорта А

- Группа А1
  - Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> IV и наб-паклитаксел 125 мг/м<sup>2</sup> IV в дни 1, 8 и 15 и затем повторяли по графику Q4W
- Группа А2
  - Олеклумаб IV Q2W на протяжении 4 доз, затем Q4W и
  - гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> IV и наб-паклитаксел 125 мг/м<sup>2</sup> IV в дни 1, 8 и 15 и затем повторяли по графику Q4W
- Группа А3
  - Олеклумаб IV Q2W на протяжении 4 доз, затем Q4W, и
  - дурвалумаб, 1500 мг, IV Q4W, и
  - гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> IV и наб-паклитаксел 125 мг/м<sup>2</sup> IV в дни 1, 8 и 15 и затем повторяли по графику Q4W

#### Когорта В

- Группа В1
  - mFOLFOX в дни 1 и 15 и затем повторяли по графику Q4W: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> IV; лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> IV; 5-FU 400 мг/м<sup>2</sup> IV болюсно с последующим введением 5-FU 2400 мг/м<sup>2</sup> путем непрерывной IV инфузии в течение от 46 до 48 часов
- Группа В2
  - Олеклумаб IV Q2W на протяжении 4 доз, затем Q4W, и
  - mFOLFOX в дни 1 и 15 и затем повторяли по графику Q4W: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> IV; лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> IV; 5-FU 400 мг/м<sup>2</sup> IV болюсно с последующим введением 5-FU 2400 мг/м<sup>2</sup> путем непрерывной IV инфузии в течение от 46 до 48 часов
- Группа В3
  - Олеклумаб IV Q2W на протяжении 4 доз, затем Q4W, и
  - дурвалумаб, 1500 мг, IV Q4W, и

- mFOLFOX в дни 1 и 15 и затем повторяли по графику Q4W: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> IV; лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> IV; 5-FU 400 мг/м<sup>2</sup> IV болюсно с последующим введением 5-FU 2400 мг/м<sup>2</sup> путем непрерывной IV инфузии в течение от 46 до 48 часов.

**Пример 6. Лечение олеклумабом и дурвалумабом со средством химиотерапии или без нее у субъектов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) IV стадии первой линии**

[00247] Фазу 1b открытого многоцентрового исследования проводили для оценки эффективности (противоопухолевой активности) и безопасности олеклумаба и дурвалумаба со средством химиотерапии или без нее у субъектов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) IV стадии первой линии. Лечили субъектов с высоким уровнем PD-L1 (т. е. PD-L1 TC  $\geq$  50%) и низким уровнем PD-L1 (т. е. PD-L1 TC  $<$  50%).

**1. Субъекты**

[00248] Субъекты в данном исследовании включали взрослых субъектов в возрасте  $\geq$  18 лет с гистологически или цитологически задокументированным NSCLC IV стадии, не поддающимся лечению или облучению, с опухолями, лишенными активирующих мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и слитыми молекулами на основе киназы анапластической лимфомы (ALK). Субъекты не получали предшествующей химиотерапии или какой-либо другой системной терапии при NSCLC IV стадии. Все субъекты при включении и назначении лечения должны иметь показатель общего состояния на уровне 0 или 1 по шкале всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)/восточной объединенной онкологической группы (ECOG). Субъекты не подвергались ранее иммуноопосредованной терапии, за исключением терапевтических противораковых вакцин.

[00249] Субъекты были исключены из участия в исследовании, если они получали какую-либо предшествующую химиотерапию или любую другую системную терапию при NSCLC IV стадии; если они получают какую-либо химиотерапию, биологическую или гормональную терапию одновременно для лечения рака; или если они получали или получают какие-либо иммунодепрессанты в течение 28 дней до первого введения в данном исследовании, кроме (i) интраназальных, ингаляционных или местных стероидов или местных инъекций стероидов; (ii) системных кортикостероидов в физиологических дозах, которые не должны превышать 10 мг/день преднизона или его эквивалента; и (iii) стероидов в качестве предварительного медицинского препарата против реакций гиперчувствительности. Субъекты также исключаются, если они получали лучевую

терапию, за исключением (i) окончательного облучения, проведенного по меньшей мере за 12 месяцев до установления даты прогрессирования заболевания до IV стадии, (ii) паллиативного облучения головного мозга с приведенными критериями стабильности или отсутствия симптомов за по меньшей мере 4 недели до первой исследуемой дозы лечебного средства, или (iii) паллиативного облучения болезненных костных поражений (должно составлять менее 30% костного мозга) по меньшей мере за 2 недели до первой исследуемой дозы лечебного средства.

## 2. Лечение

**[00250]** По меньшей мере 30 пациентов были включены в каждую группу лечения, как предусмотрено в таблице 2 и показано на фигурах 24A-24D. Пациенты с высоким уровнем PD-L1 (т. е. экспрессия PD-L1 на  $\geq 50\%$  опухолевых клеток) были включены в когорту А, и пациенты с низким уровнем PD-L1 (т. е. экспрессия PD-L1 на  $< 50\%$  опухолевых клеток) были включены в когорту В.

Таблица 2. Группы лечения олеклумаб + дурвалумаб  $\pm$  средство химиотерапии

Когорта	Группа	Лечение
А	А1	Дурвалумаб
А	А3	Дурвалумаб + олеклумаб
В	В1	Дурвалумаб + средство химиотерапии
В	В3	Дурвалумаб + средство химиотерапии + олеклумаб

**[00251]** Средство химиотерапии выбирали из: (а) наб-паклитаксел + карбоплатин ((пациенты с плоскоклеточным и неплоскоклеточным раком); (b) гемцитабин + цисплатин (пациенты только с плоскоклеточным раком); (с) гемцитабин + карбоплатин (пациенты только с плоскоклеточным раком); (d) пеметрексед + карбоплатин (пациенты только с неплоскоклеточным раком) и (е) пеметрексед + цисплатин (пациенты только с неплоскоклеточным раком). Пациенты с неплоскоклеточным раком, которые получают карбоплатин/цисплатин + пеметрексед и у которых рак прогрессирует после 4 циклов карбоплатина/цисплатина + пеметрексед, получают поддерживающую терапию пеметрекседом, если нет противопоказаний. В группе В1 поддерживающая терапия пеметрекседом может проводиться каждые три недели (q3w) или каждые четыре недели (q4w). Поддерживающая терапия пеметрекседом может проводиться q4w в группе В3.

**[00252]** Олеклумаб, дурвалумаб и средство химиотерапии вводили в соответствии с графиками, приведенными в таблице 3.

Таблица 3. Графики приема олеклумаб + дурвалумаб ± средство химиотерапии

Лечение	Когорта	Доза	График
Дурвалумаб	А	1500 мг <sup>а</sup>	Q4W
Дурвалумаб	В	1500 мг <sup>а</sup>	Q3W для первых 4 циклов; затем Q4W, начиная с цикла 5, день 1
Олеклумаб	А	1500 мг	Q2W для первых 2 циклов (день 1 и день 15 цикла 1 и цикла 2); затем Q4W, начиная с цикла 3, день 1
Олеклумаб	В	1500 мг	Q3W для первых 4 циклов; затем Q4W, начиная с цикла 5, день 1
Наб-паклитаксел	В	100 мг/м <sup>2</sup>	Дни 1, 8 и 15 каждого 21-дневного цикла
Гемцитабин	В	1000 или 1250 мг/м <sup>2</sup>	Дни 1 и 8 каждого 21-дневного цикла
Пеметрексед	В	500 мг/м <sup>2</sup>	День 1 каждого 21-дневного цикла
Карбоплатин	В	AUC 5 или 6	День 1 каждого 21-дневного цикла
Цисплатин	В	75 мг/м <sup>2</sup>	День 1 каждого 21-дневного цикла

<sup>а</sup> Дозу в зависимости от массы в 20 мг/кг вводят, если масса до ≤ 30 кг.

**[00253]** В случае, когда начальный уровень дозы в группе А3 и/или В3 является переносимым, была открыта новая группа лечения с более высокой дозой олеклумаба, как показано в таблице 4.

Таблица 4. Увеличение дозы олеклумаба

Лечение	Уровень дозы	
	Начальная доза (уровень 1)	Уровень дозы 2

Олеклумаб - когорта А	1500 мг iv Q2W первые 2 цикла (D1 и D15 из C1 и C2), затем Q4W, начиная с C3D1	3000 мг iv Q2W первые 2 цикла, затем Q4W, начиная с C3D1
Олеклумаб - когорта В	1500 мг Q3W в течение первых 4 циклов, затем 1500 мг Q4W, начиная с C5D1	2250 мг Q3W в течение первых 4 циклов, затем 3000 мг Q4W, начиная с C5D1

**[00254]** Лечение продолжается до тех пор, пока не наступит прогрессирование по клиническим параметрам или прогрессирование по результатам лучевой диагностики. В группах, включающих средство химиотерапии, средство химиотерапии вводили в течение 4 циклов или до тех пор, пока не будет наблюдаться прогрессирование заболевания (PD), в зависимости от того, что наступит раньше (т. е. 4 цикла, если PD не наступит до завершения запланированной терапии).

### 3. Результаты

**[00255]** Нежелательные явления, физикальные осмотры, результаты лабораторных исследований и показатели жизненно важных функций оценивали во всех группах, чтобы продемонстрировать безопасность олеклумаба и дурвалумаба со средством химиотерапии или без него.

**[00256]** 8 пациентам вводили дозы дурвалумаба и олеклумаба в когорте А3, и 6 пациентам вводили дозы дурвалумаба + средства химиотерапии + олеклумаба в когорте В3 для оценки безопасности. Оценивали безопасность, и дозы хорошо переносились. На собрании по контролю безопасности на уровне исследования согласились увеличить дозы когорты В3 с 1500 мг олеклумаба до дозы 3000 мг, поскольку о DLT не сообщалось.

**[00257]** Значения общей частоты ответа (ORR), время выживания без прогрессирования и дата объективных ответов были оценены во всех группах, чтобы продемонстрировать, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба эффективна для лечения первой линии немелкоклеточного рака легкого IV стадии (NSCLC) у пациентов с высоким уровнем PD-L1 и что комбинация олеклумаба, дурвалумаба и средства химиотерапии эффективна для лечения первой линии IV стадии у пациентов с низким уровнем PD-L1.

#### **Пример 7. Лечение олеклумабом и дурвалумабом у субъектов с местнораспространенным неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии**

**[00258]** Фазу 2 открытого многоцентрового исследования проводили для оценки эффективности (противоопухолевой активности) и безопасности олеклумаба и

дурвалумаба у субъектов с местнораспространенным неоперабельным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) III стадии

## 1. Субъекты

**[00259]** Субъекты в этом исследовании включали взрослых субъектов в возрасте по меньшей мере 18 лет (с массой тела по меньшей 35 кг) с местнораспространенным неоперабельным NSCLC III стадии, у которых не было прогрессирования заболевания после радикальной сопутствующей химиолучевой терапии (сCRT). Под радикальной лучевой терапией подразумевается общая доза  $\geq 60$  Гр из расчета 1,8 Гр на разовую очаговую дозу или биоэквивалентную дозу. Сопутствующая химиотерапия относится к двухкомпонентной химиотерапии на основе соединений платины. Последнее введение средства химиотерапии должно заканчиваться до или одновременно с конечной дозой облучения.

**[00260]** Все субъекты должны были иметь по меньшей мере одно ранее облученное опухолевое поражение, которое можно было оценить с помощью RECIST вер. 1.1, ожидаемую продолжительность жизни по меньшей мере 12 недель и показатель общего состояния 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

**[00261]** Субъектов исключали из участия в исследовании, если у них была смешанная гистология мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Субъектов также исключали из исследования за применение иммуносупрессивных медицинских препаратов в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, кроме (i) интраназальных, ингаляционных или местных стероидов или местных инъекций стероидов, (ii) системных кортикостероидов в физиологических дозах, которые не должны превышать 10 мг/день преднизона или его эквивалента; и (iii) стероиды в качестве предварительного медицинского препарата против реакций гиперчувствительности. Субъектов также исключали из-за любого предшествующего воздействия антителами к PD-1, антителами к PD-L1 или антителами к антигену-4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4) для лечения NSCLC.

## 2. Лечение

**[00262]** Пациенты начали исследуемое лечение в течение 42 дней после последнего сеанса сCRT. До 60 субъектов в каждой группе лечения были рандомизированы с равным соотношением в контрольную и экспериментальную группы дурвалумаба. Пациенты контрольной группы получали дурвалумаб по 1500 мг внутривенно каждые 4 недели (Q4W) в течение 12 месяцев. См. фиг. 25А. Пациенты экспериментальной группы получали (i) 1500 мг дурвалумаба внутривенно каждые 4 недели (Q4W) в течение 12

месяцев плюс (ii) 3000 мг олеклумаба внутривенно каждые 2 недели (Q2W) в течение 2 месяцев и затем Q4W, начиная с цикла 3, день 1 в течение 10 месяцев. См. фиг. 25B.

**[00263]** Субъекты получали лечение на срок до 12 месяцев, за исключением случаев прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или другой причины (например, решение субъекта или несоблюдение режима) для прекращения лечения.

### **3. Результаты**

**[00264]** Нежелательные эффекты, результаты лабораторных исследований, результаты электрокардиограммы и показатели жизненно важных функций оценивали, чтобы продемонстрировать безопасность комбинации олеклумаба и дурвалумаба. Оценивали объективный ответ (OR) согласно RECIST вер. 1.1, продолжительность ответа (DoR), контроль заболевания (DC), выживание без прогрессирования (PFS) в течение 12 месяцев, PFS согласно RECIST вер. 1.1 и общее выживание (OS), чтобы продемонстрировать, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба более эффективна при лечении NSCLC III стадии, чем отдельно дурвалумабом.

#### **Пример 8. Лечение олеклумабом и дурвалумабом у субъектов с операбельным немелкоклеточным раком легкого на ранней стадии**

**[00265]** Фазу 2 открытого многоцентрового исследования проводили для оценки эффективности (противоопухолевой активности) и безопасности олеклумаба и дурвалумаба у субъектов с операбельным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) на ранней стадии.

##### **1. Субъекты**

**[00266]** Субъекты в данном исследовании включали взрослых субъектов в возрасте по меньшей мере 18 лет (с массой тела по меньшей мере 35 кг) с цитологически и/или гистологически задокументированным NSCLC, который (а) был от стадии I (> 2 см) до стадии IIIA (для субъектов с поражением внутригрудных лимфоузлов формы N2, подходили только те, у кого была поражена 1 группа лимфоузлов  $\leq 3$  см) NSCLC в соответствии с 8<sup>М</sup> изданием Американского объединенного онкологического комитета по классификации стадий рака; и (b) считается пригодным для полной хирургической резекции. Субъекты не получали никакой другой терапии (химиотерапии, биологической или лучевой терапии) при данном состоянии. Все субъекты имели показатель общего состояния 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

**[00267]** Субъектов исключали из участия в исследовании, если у них была смешанная гистология мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Субъектов также

исключали из исследования в результате участия в другом интервенционном клиническом исследовании в течение 90 дней до включения. Субъектов также исключали из исследования за применение иммуносупрессивных медицинских препаратов в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, кроме (i) интраназальных, ингаляционных или местных стероидов или местных инъекций стероидов, (ii) системных кортикостероидов в физиологических дозах, которые не должны превышать 12 мг/день преднизона или его эквивалента, и (iii) стероидов в качестве предварительного медицинского препарата против реакций гиперчувствительности.

**[00268]** Было включено до 40 субъектов в каждую группу лечения.

## **2. Лечение**

**[00269]** Лечение в течение периода продолжительности исследования показано на фиг. 26А. Субъекты получали либо монотерапию дурвалумабом, либо комбинацию дурвалумаба и олеклумаба в течение до 28 дней. Лечение прекращали при прогрессировании заболевания, неприемлемой токсичности или по другой причине (например, решение субъекта или его несоблюдение режима). Субъекты, которые получали монотерапию дурвалумабом, получали дурвалумаб в дозе 1500 мг внутривенно Q4W в неделю 1, день 1. (Фиг. 26В). Субъекты, которые получали комбинированную терапию, получали 1500 мг дурвалумаба внутривенно Q4W в неделю 1, день 1, плюс 3000 мг олеклумаба внутривенно Q2W в неделю 1, день 1 и неделю 3, день 1. (Фиг. 26С).

**[00270]** После 28-дневного периода лечения была проведена хирургическая резекция. Хирургическая резекция была проведена в течение 14 дней после периода лечения. После хирургической резекции за субъектами наблюдали до 105 дня. Если субъект получал адъювантную химиотерапию или лучевую терапию до 105 дня, то субъект выходил из исследования, и завершающий визит исследования планировали до начала адъювантной терапии.

## **3. Результаты**

**[00271]** Патологические изменения (например, основные патологические ответы (MPR)) оценивали, чтобы продемонстрировать, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба приводит к патологическому ответу в образце резецированной опухоли у пациентов с NSCLC-раком на ранней стадии. MPR, полный патологический ответ (pCR), наилучший общий ответ (BOR) и ORR согласно RECIST вер. 1.1 также оценивали, чтобы продемонстрировать, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба обладает противоопухолевой активностью при операбельным NSCLC ранней стадии.

Нежелательные эффекты, результаты лабораторных исследований и показатели жизненно важных функций оценивали, чтобы продемонстрировать безопасность комбинации олеклумаба и дурвалумаба.

**Пример 9. Олеклумаб и дурвалумаб в комбинации с лечением средством химиотерапии и бевацизумабом у субъектов с метастатическим колоректальным раком с микросателлитной стабильностью**

**[00272]** Фазу 1b/2 открытого многоцентрового исследования проводили для оценки эффективности (противоопухолевой активности) и безопасности олеклумаба и дурвалумаба в комбинации со средством химиотерапии и бевацизумабом в качестве терапии первой линии (1L) у субъектов с метастатическим колоректальным раком с микросателлитной стабильностью (MSS-CRC). Исследование включало две части. Часть 1 представляла собой фазу 1b исследования безопасности, и часть 2 представляла собой фазу 2 исследования эффективности и безопасности.

**1. Субъекты**

**[00273]** Субъекты в данном исследовании включали взрослых субъектов в возрасте по меньшей мере 18 лет (с массой тела по меньшей мере 35 кг) с метастатическим MSS-CRC, которые не получали ранее системного лечения в условиях рецидива/метастазирования (субъекты, получавшие предшествующую адъювантную химиотерапию или радиохимиотерапию принимали в том случае, если прогрессирование заболевания не наблюдали в течение 6 месяцев после завершения схемы адъювантной терапии). Все субъекты имели гистологическую документацию, свидетельствующую о на запущенной стадии или метастатическом CRC и документально подтвержденный тест о наличии мутации во время скрининга, и подтвержденное расположение опухоли при оценке заболевания. Субъекты не должны были иметь дефектную репарацию неспаренных оснований ДНК (MSI), которая документально подтверждена тестированием. Субъекты имели по меньшей мере одну опухоль, которую можно было оценить с помощью RECIST вер. 1.1 (ранее облученное поражение могло считаться целевым поражением, если поражение было четко определено, оценено с помощью RECIST и явно прогрессировало во время самой последней терапии или после нее). Все субъекты имели показатель общего состояния 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

**[00274]** Субъектов исключали из исследования в результате применения какой-либо сопутствующей химиотерапии, исследуемого продукта, биологической или гормональной терапии для лечения рака (допустимо одновременное применение гормональной терапии

для состояний, не связанных с раком (например, заместительная гормональная терапия). Субъектов также исключали из исследования из-за облучения более чем 30% костного мозга при лучевой терапии или из-за облучения широкой области в течение 4 недель до запланированной первой дозы исследуемого лечения. Субъектов также исключали из-за предварительного получения какой-либо иммуноопосредованной терапии или антиангиогенных средств. Субъектов также исключали из исследования за применение иммуносупрессивных медицинских препаратов в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, кроме (i) интраназальных, ингаляционных или местных стероидов или местных инъекций стероидов и (ii) стероидов в качестве предварительного медицинского препарата против реакций гиперчувствительности.

**[00275]** Минимум 6 субъектов были включены в 1 часть и до 50 субъектов были включены в каждую группу лечения во 2 части.

## **2. Лечение**

**[00276]** После периода скрининга продолжительностью до 28 дней субъекты были распределены (часть 1) или рандомизированы (часть 2) в группу исследования. В обеих частях исследования лечение проводили до тех пор, пока не имело место прогрессирование заболевания или какие-либо критерии прекращения (например, отзыв информированного согласия, неприемлемая токсичность, несоблюдение режима, подтвержденное прогрессирование заболевания и т. д.).

**[00277]** Часть 1 не предполагала увеличения дозы. Начальная группа из 3 субъектов была включена в группы, соответствующие 1 части, и оценена на предмет безопасности. Решения в 1 части были основаны на правилах, адаптированных из алгоритма модифицированного интервала вероятности токсичности-2 (mTPI-2) (Guo et al., *Contemp Clin Trials* 58:23-33 (2017)), в котором использовали простую бета-биномиальную байесовскую модель. Если правилом принятия решения было "остаться" для первых 3 субъектов, то включали дополнительную группу от 2 до 4 субъектов с тем же уровнем дозы; если правилом принятия решения было "уменьшать", то дополнительную группу из 3 субъектов включали в группу с более низкой дозой олеклумаба при сохранении стандартной дозы FOLFOX с бевацизумабом и дурвалумабом. Если правилом принятия решения было "завершение", то текущую дозу выбирали для 2 части исследования.

**[00278]** Во 2 части рандомизация была изначально равномерно распределена по всем группам (1:1:1) и была стратифицирована на основании местоположения первичной опухоли (правосторонняя или левосторонняя). После того, как 50 субъектов были рандомизированы в контрольную группу, в контрольную группу продолжали включать субъектов, но соотношение распределения в разные группы могло быть скорректировано.

[00279] Группы лечения предусмотрены в таблице 5 и схемы лечения показаны на фиг. 27.

Таблица 5. Группы лечения олеклумаб + дурвалумаб ± средство химиотерапии

Часть исследования	Группа	Лечение
1	S1	FOLFOX + бевацизумаб + дурвалумаб + олеклумаб
2	Контроль 1	FOLFOX + бевацизумаб
2	E1	FOLFOX + бевацизумаб + дурвалумаб + олеклумаб

[00280] Фолиновая кислота (лейковорин) + 5-фторурацил + оксалиплатин (FOLFOX) плюс бевацизумаб вводили в соответствии с протоколом, указанным в рекомендациях национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и европейского общества медицинской онкологии (ESMO). В частности, 400 мг/м<sup>2</sup> фолиновой кислоты вводили внутривенно каждые 2 недели (Q2W) (день 1 каждого 14-дневного цикла); 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина вводили путем внутривенной инфузии Q2W (день 1 каждого 14-дневного цикла) и 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила вводили путем непрерывной внутривенной инфузии в течение от 46 до 48 часов Q2W (день 1-2 каждого 14-дневного цикла). 5-Фторурацил не вводили болюсно, только в виде инфузии. Кроме того, 5 мг/кг бевацизумаба вводили путем внутривенной инфузии Q2W (день 1 каждого 14-дневного цикла).

[00281] В группах S1 и E1 1500 мг дурвалумаба вводили внутривенно каждые 4 недели (Q4W) и 3000 мг олеклумаба вводили внутривенно каждые 2 недели (Q2W) на протяжении четырех доз и затем Q4W, начиная с цикла 5, день 1.

### 3. Результаты

[00282] Объективный ответ согласно RECIST вер. 1.1 оценивали для демонстрации того, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба с FOLFOX плюс бевацизумаб имеет более высокую противоопухолевую активность, чем FOLFOX с бевацизумабом у субъектов с MSS-CRC 1L. Также оценивали наилучший общий ответ (BOR), продолжительность ответа (DoR), контроль заболевания (DC), 12-месячное выживание без прогрессирования (PFS-12) и выживание без прогрессирования (PFS) по оценке RECIST вер. 1.1 и общее выживание (OS), чтобы продемонстрировать, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба с FOLFOX плюс бевацизумаб имеет более высокую противоопухолевую

активность, чем FOLFOX с бевацизумабом у субъектов с MSS-CRC 1L. Нежелательные эффекты, дозолимитирующая токсичность (DLT), результаты лабораторных исследований и показатели жизненно важных функций оценивали, чтобы продемонстрировать безопасность комбинации олеклумаба и дурвалумаба с FOLFOX плюс бевацизумаб.

**Пример 10. Олеклумаб и дурвалумаб в комбинации с лечением адъювантной химиотерапией у субъектов с высоким риском метастатического колоректального рака с микросателлитной стабильностью**

**[00283]** Фазу 2 открытого многоцентрового исследования проводили для оценки эффективности (противоопухолевой активности) и безопасности олеклумаба и дурвалумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией у субъектов с высоким риском метастатического колоректального рака с микросателлитной стабильностью (MSS-CRC).

**1. Субъекты**

**[00284]** Субъекты в данном исследовании включали взрослых субъектов в возрасте по меньшей мере 18 лет (с массой тела по меньшей мере 35 кг), которые перенесли радикальную хирургическую резекцию в отношении II или III стадии MSS-CRC, соответствовали критериям включения в течение 6 месяцев адъювантной терапии mFOLFOX6 в пределах 8 недель после операции, и у которых было подтверждено наличие циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) в плазме крови после операции. Все субъекты должны были иметь высокий риск развития II стадии: любое поражение T4 или поражение T3 с любой из следующих характеристик: высокая степень (3), клиническая картина с непроходимостью и перфорацией кишечника, гистологические признаки сосудистой, лимфатической и периневральной инвазии, выявлено  $\leq 12$  лимфатических узлов. Субъекты не должны были получать предшествующую системную химиотерапию, иммунотерапию или лучевую терапию для лечения колоректального рака (CRC) и не должны иметь дефектную репарацию неспаренных оснований ДНК (MSI). У субъектов была хирургическая резекция отрицательного края (R0; определяется как диссекция  $> 1$  мм). Все субъекты имели показатель общего состояния 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

**[00285]** Субъектов исключали из исследования при наличии признаков метастазирования (включая наличие опухолевых клеток в асците или в карциноматозе брюшины, удаленную "единым блоком"). Субъектов также исключали из-за применения сопутствующего средства химиотерапии, исследуемого продукта, биологической или гормональной терапии для лечения рака. Субъектов также исключали из исследования за

применение иммуносупрессивных медицинских препаратов в течение 14 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства, кроме (i) интраназальных, ингаляционных или местных стероидов или местных инъекций стероидов и (ii) стероидов в качестве предварительного медицинского препарата против реакций гиперчувствительности.

## 2. Лечение

**[00286]** Субъекты были рандомизированы в одну из групп исследования. Было включено примерно 40 субъектов в каждую группу лечения. Рандомизация была разработана Американским объединенным онкологическим комитетом для стадии первичной опухоли (II стадия в сравнении с III стадией). Группы исследования и способы лечения кратко изложены в таблице 6 и схемы лечения показаны на фиг. 28.

Таблица 6. Группы лечения олеклумаб + дурвалумаб ± средство химиотерапии

Группа	Лечение
Контроль	mFOLFOX6
E1-COC	mFOLFOX6+ дурвалумаб
E2	mFOLFOX6 + дурвалумаб + олеклумаб

COC = вклад компонентов; E = экспериментальный; mFOLFOX6 = фолиновая кислота (лейковорин), 5-фторурацил, оксалиплатин

**[00287]** Во всех группах mFOLFOX6 вводили каждые 2 недели (Q2W) в соответствии с протоколом, указанным в рекомендациях национальной всеобщей онкологической сети и европейского общества медицинской онкологии. В частности, оксалиплатин вводили в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> путем внутривенной (IV) инфузии (день 1 каждого 14-дневного цикла), ограничиваясь максимальной площадью поверхности тела (BSA) 2,0 м<sup>2</sup>. Фолиновую кислоту (лейковорин) вводили в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> путем IV инфузии (день 1 каждого 14-дневного цикла). Фторурацил (5-FU) вводили в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно IV в день 1, затем 1200 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 2 дней (всего 2400 мг/м<sup>2</sup> в течение от 46 до 48 часов) IV инфузией (дни 1-2 каждого 14-дневного цикла). Дурвалумаб вводили в дозе 1500 мг IV каждые 4 недели (Q4W) и олеклумаб вводили в дозе 3000 мг IV Q2W на протяжении четырех доз, затем Q4W, начиная с цикла 5.

**[00288]** Субъектов лечили в течение не более 6 месяцев или до появления рецидива, неприемлемой токсичности, отзыва информированного согласия и т. д. Субъектов могли наблюдать в течение не более 5 лет после рандомизации.

### 3. Результаты

**[00289]** Клиренс циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) через 6 месяцев оценивали, чтобы продемонстрировать, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба с mFOLFOX6 имеет более высокую противоопухолевую активность, чем mFOLFOX6 у субъектов с высоким риском MSS-CRC II или III стадии. Клиренс ctDNA определяли как изменение статуса положительного ctDNA на исходном уровне до отрицательного ctDNA после рандомизации, и сравнение между группами выполняли с использованием критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированного по стадии заболевания с уровнем значимости 0,2 (2-сторонний). Выживание без признаков заболевания (DFS), DFS через 12 месяцев (DFS-12) и общее выживание (OS) также сравнивали, чтобы продемонстрировать, что комбинация олеклумаба и дурвалумаба с mFOLFOX6 имеет более высокую противоопухолевую активность, чем FOLFOX у субъектов с высоким риском MSS-CRC II или III стадии.

**[00290]** Нежелательные эффекты, результаты лабораторных исследований и показатели жизненно важных функций оценивали, чтобы продемонстрировать безопасность комбинации олеклумаба и дурвалумаба с mFOLFOX6.

#### **Пример 11. Антитела к CD73 и антитела к PD-L1 в комбинации со средством химиотерапии в моделях колоректального рака и фибросаркомы**

**[00291]** Анализы были выполнены на мышинных моделях колоректального рака и фибросаркомы, чтобы продемонстрировать эффективность антител к CD73 и PD-L1 в комбинации со средством химиотерапии.

#### **1. Материалы и способы**

##### *Животные*

**[00292]** Исследования *in vivo* проводили на мышах BALB/cAnNCtr в возрасте 8 недель (Charles River UK) или на C57BL/6. Животных содержали в виварии AstraZeneca с неограниченным доступом к пище и воде *ad libidum*, и за ними ежедневно ухаживал обученный персонал. С мышами обращались в соответствии с Home Office Animals Scientific Procedures Act, 1986, UK

##### *Анализы эффективности in vivo*

**[00293]** Животным подкожно имплантировали линии сингенных опухолей мышей, либо 0,5еб СТ26 (мыши с колоректальным раком), либо 0,5еб MCA205 (50% матригель) (мыши с фибросаркомой), в зависимости от линии мышей. Прогрессирование опухоли контролировали с помощью штангенциркуля 3 раза в неделю. Животных лечили (в

качестве монотерапии или в различных комбинациях) мышиным IgG1 к CD73 (внутрилабораторный, AstraZeneca), начиная с дня 3, 10 мг/кг, дважды в неделю, 4 дозы; мышиным IgG1 D265A к PD-L1 (внутрилабораторный, AstraZeneca), начиная с дня 10 (при объединении с ОНР и 5-FU) или 4 (при объединении с доцетакселом), 10 мг/кг, два раза в неделю в общей сложности до 6 доз (см. обозначения для фигур в отношении информации касательно конкретных экспериментов); 5-фторурацилом (Fresenius Kabi) и оксилаплатином (Accord) на день 9 (или 10 в некоторых экспериментах), одна доза, 50 мг/кг и 6 мг/кг; доцетаксел (Sanofi), начиная с дня 4, 10 мг/кг, один раз в неделю, 2 дозы соответственно. Два антитела плюс 5-FU и ОНР вводили внутрибрюшинно, в то время как доцетаксел вводили внутривенно. Животных гуманно умерщвляли, когда размер опухоли достигал 15 мм в диаметре.

#### *Анализы фармакодинамики in vivo*

**[00294]** Животным подкожно имплантировали клетки колоректальной карциномы мыши 0,5е6 СТ26. Прогрессирование опухоли контролировали с помощью штангенциркуля 3 раза в неделю. Животных лечили (в качестве монотерапии или в различных комбинациях) мышиным IgG1 к CD73 (внутрилабораторный, AstraZeneca), начиная с дня 3, 10 мг/кг, дважды в неделю, 4 дозы; мышиным IgG1 D265A к PD-L1 (внутрилабораторный, AstraZeneca), начиная с дня 10, 10 мг/кг, два раза в неделю, 2 дозы; 5-фторурацилом (Fresenius Kabi) и оксилаплатином (Accord) на день 10, одна доза, 50 мг/кг и 6 мг/кг, соответственно. Все лекарственные средства вводили внутрибрюшинно. Животных гуманно умерщвляли на день 15 после имплантации, и опухоли использовали в последующих анализах.

#### *Гистологическая обработка тканей и проточная цитометрия*

**[00295]** Опухоли расщепляли с использованием ферментной смеси из 1 мг/мл коллагеназы IV, 20 единиц/мл ДНКазы I и 20 единиц/мл гиалуронидазы I (все от Sigma). Затем суспензию единичных клеток окрашивали красителем, который дифференцирует живые/мертвые клетки (см. таблицу 7 ниже) и блокировали Fc (антителами к CD16/CD32 мыши eBioScience, номер по каталогу № 14-0161-86). Впоследствии клетки окрашивали в отношении поверхностных маркеров (список реагентов смотри в таблице и ниже), и фиксировали, и повышали проницаемость с использованием набора для окрашивания eBioScience Foxp3/фактора транскрипции (00-5523-00). Затем клетки окрашивали на внутриклеточные маркеры (см. таблицу 7 ниже). Образцы получали на проточном цитометре BD Symphony и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo

10 версии. Данные наносили на график с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Таблица 7. Реагенты для гистологической обработки тканей и проточной цитометрии

Реагент	Флуорофор	Поставщик	Номер по каталогу
Zombie UV Fixable Viability kit eF506	н. д.	eBioScience	65-0866-14
Brilliant stain buffer	н. д.	Becton Dickinson	566349
True-stain monocyte blocker	н. д.	BioLegend	426103
Антитела к мышиному CD45	BV785	BioLegend	103149
Антитела к мышиному CD3	BUV395	Becton Dickinson	563565
Антитела к мышиному CD4	BUV661	Becton Dickinson	612974
Антитела к мышиному CD8	FITC	BioLegend	100706
Антитела к мышиному NKp46	BV605	BioLegend	137619
Антитела к мышиному CD25	PerCPCy5.5	BioLegend	102007
Антитела к мышиному Ki67	APC	eBioScience	51-5698-82
Антитела к мышиному IFNg	BV711	BioLegend	505836
Антитела к мышиному Foxp3	eF450	eBioScience	48-5773-82
Антитела к мышиному CD73*	PE	Получен в лаборатории	н. д.
Антитела к мышиному CD38	AF700	Thermo Fisher Scientific	56-0381-82
Антитела к мышиному CD39	PE-Cy7	BioLegend	143806
Антитела к мышиному PD-1	APCeF780	Thermo Fisher Scientific	47-9985-82

\* Антитело к CD73, используемое в данной панели, было получено и конъюгировано внутрилабораторно с использованием набора для конъюгации PE / R-фикоэритрин - Lightning-Link® (ab102918).

## 2. Результаты

*Антитела к CD73 + антитела к PD-L1 + 5-FU + ОНР в модели СТ26 (колоректальный рак)*

**[00296]** В целях анализа эффективности антител к CD73 и PD-L1 в комбинации с 5-FU и ОНР в модели СТ26 животным имплантировали 0,5еб СТ26 - подкожно (sc) и обрабатывали внутрибрюшинно (i.p.) антителами к антигенам мыши два раза в неделю (антитела к CD73, начиная с дня 3 после имплантации, 4 дозы и антитела к PD-L1 на день 10, 6 доз). 5-фторурацил (5-FU) и оксалиплатин (ОНР) вводили i.p. на день 9. Животных гуманно умерщвляли, когда диаметр опухоли приближался к 15 мм. Животные, которые были умерщвлены на раннем этапе из-за проблем с благополучием, таких как состояние опухоли, были исключены из анализа. Для расчета выживания животных, умерщвленных из-за состояния опухоли до того, как диаметр опухоли составил 15 мм, оставляли для анализа, если объем опухоли превышал 500 мм<sup>3</sup>. Результаты показаны на фиг. 29А-I.

**[00297]** В дополнительном анализе активности в модели СТ26 животным имплантировали 0,5е6 СТ26 s.c. и обрабатывали i.p. антителами к антигенам мыши два раза в неделю (антитела к CD73, начиная с дня 3 после имплантации, 4 дозы и антитела к PD-L1 на день 10, 2 дозы). 5-FU и ОНР вводили i.p. на день 9. На фиг.30 представлены данные, полученные при расщеплении цельной опухоли (образцы, собранные в день 15 после имплантации), проанализированные с помощью проточной цитометрии без повторной стимуляции *ex vivo* (внутриклеточного окрашивания).

*Антитела к CD73 + антитела к PD-L1 + доцетаксел в модели СТ26 (колоректальный рак)*

**[00298]** В целях анализа эффективности антител к CD73 и PD-L1 в комбинации доцетакселом в модели СТ26 животным имплантировали 0,5е6 СТ26 s.c. и обрабатывали i.p. антителами к антигенам мыши два раза в неделю (антитела к CD73, начиная с дня 3 после имплантации, 4 дозы и антитела к PD-L1 на день 4, 4 дозы). Доцетаксел вводили i.v., один раз в неделю (начиная с дня 4, 2 дозы). Животных гуманно умерщвляли, когда диаметр опухоли приближался к 15 мм. Животные, которые были умерщвлены на раннем этапе из-за проблем с благополучием, таких как состояние опухоли, были исключены из анализа. Для расчета выживания животных, умерщвленных из-за состояния опухоли до того, как диаметр опухоли составил 15 мм, оставляли для анализа, если объем опухоли превышал 500 мм<sup>3</sup>. Результаты показаны на фиг. 31А-Г.

*Антитела к CD73 + антитела к PD-L1 + 5-FU + ОНР в модели MCA205 (фибросаркома)*

**[00299]** В целях анализа активности в модели MCA205 животным имплантировали 0,5е6 MCA205 (50% матригеля) s.c. и обрабатывали i.p. антителами к антигенам мыши два раза в неделю (антитела к CD73, начиная с дня 3 после имплантации, 4 дозы и антитела к PD-L1 на день 10, 5 доз). 5-FU и ОНР вводили i.p. на день 9. Результаты показаны на фиг. 32А-Н.

### **3. Выводы**

**[00300]** У мышей с имплантированными опухолями СТ26 комбинация антител к PD-L1 + антител к CD73 + 5-FU + ОНР привела к 6 из 12 (50%) полных ответов по сравнению с комбинационной группой антител к PD-L1 + 5-FU + ОНР с максимумом полных ответов 2 из 12 (~ 17%) Кроме того, комбинация антител к PD-L1 + антител к CD73 + доцетаксела привела к 7 из 12 (58%) полных ответов по сравнению с комбинационной группой антител к PD-L1 + доцетаксела с максимумом полных ответов 3 из 12 (25%).

**[00301]** Процент  $IFN\gamma^+$  CD8+, CD4+ и NKp46+ лимфоцитов увеличивался в микроокружении опухоли (ТМЕ) в образцах от животных, получавших комбинацию антител к CD73, антител к PD-L1, 5-FU и ОНР.

**[00302]** У мышей с имплантированными опухолями MCA205 комбинация антител к PD-L1 + антител к CD73 + 5-FU + ОНР приводит к 8 из 13 (61%) полных ответов по сравнению с комбинационной группой антител к PD-L1 + 5-FU + ОНР, где наблюдается 4 из 13 (30%) полных ответов.

**[00303]** Эти данные показывают, что антитела к CD73 повышают эффективность антител к PD-L1 плюс средства химиотерапии (включая, например, 5-FU + ОНР и доцетаксел) при множественных типах рака.

\* \* \*

**[00304]** Хотя настоящее изобретение было описано в терминах различных вариантов осуществления, следует понимать, что различные изменения и модификации могут быть очевидны для специалистов в данной области. Поэтому предполагается, что прилагаемая формула изобретения охватывает все такие эквивалентные варианты, которые входят в объем заявленного изобретения. Кроме того, используемые в данном документе заголовки разделов служат только в организационных целях и не должны пониматься как ограничивающие описываемый объект.

**[00305]** Каждый описанный в данном документе вариант осуществления может быть объединен с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления, если явно не указано иное. В частности, любой признак или вариант осуществления, указанный как предпочтительный или выгодный, может быть объединен с любым другим признаком или признаками или вариантом осуществления или вариантами осуществления, указанными как предпочтительные или выгодные, если явно не указано иное.

**[00306]** Все литературные источники, приведенные в данной заявке, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Таблица 8. Раскрытые последовательности

SEQ ID NO:	Последовательность	Описание
------------	--------------------	----------

1	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSLSNIGRN PVNWIYQQLPGTAPKLLIYLDNLRLSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSH PGWTFGGGTKLTVL	Вариабельный домен легкой цепи олеклумаба
2	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSY AYSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGRITYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC ARLG YGRVDEWGRGTLTVSS	Вариабельный домен тяжелой цепи олеклумаба
3	SYAYS	CDRH1 олеклумаба
4	AISGSGGRITYYADSVK G	CDRH2 олеклумаба
5	LG YGRVDE	CDRH3 олеклумаба
6	SGSLSNIGRN PVN	CDRL1 олеклумаба
7	LDNLRLS	CDRL2 олеклумаба
8	ATWDDSHPGWT	CDRL3 олеклумаба
9	EIVLTQSPGTL SLS PGERATLSCRASQRVSSS YLAWYQQKPGQAPRL LIYDASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLP WTFGQGTKVEIK	Вариабельный домен легкой цепи дурвалумаба
10	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSRY WMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYC AREGGWFGELAFDYWGQGT LTVSS	Вариабельный домен тяжелой цепи дурвалумаба
11	GFTFSRYWMS	CDRH1 дурвалумаба
12	NIKQDGSEKYYVDSVK G	CDRH2 дурвалумаба
13	EGGWFGELAFDY	CDRH3 дурвалумаба
14	RASQRVSSSYLA	CDRL1 дурвалумаба
15	DASSRAT	CDRL2 дурвалумаба
16	QQYGSLPWT	CDRL3 дурвалумаба
17	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCSASQDISNY LNWIYQQKPGKAPKVL IYFTSSLHSGVPSRFSG SGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYSTVPW TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSK DSTYLS SSSLTTLTKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	Вариабельный домен легкой цепи бевацизумаба
18	EVQLVES GGGLVQPGGSLRLS CAASGYTFTNY GMN WVRQAPGKGLEWVGWINTYTG EPTYAADF KRRFTFSLDTSKSTAYLQMN SLRAEDTAVYYC AKYPHYGSSHWYFDVWGQGT LTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP	Вариабельный домен тяжелой цепи бевацизумаба

	QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	
19	GYTFTNYGMN	CDRH1 бевацизумаба
20	WINTYTGEPTYAADFQR	CDRH2 бевацизумаба
21	YPHYYGSSHWFYFDV	CDRH3 бевацизумаба
22	SASQDISNYLN	CDRL1 бевацизумаба
23	FTSSLHS	CDRL2 бевацизумаба
24	QQYSTVPWT	CDRL3 бевацизумаба

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения опухоли у пациента-человека, включающий введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
2. Способ лечения опухоли у пациента-человека, включающий введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
3. Способ лечения опухоли у пациента-человека, включающий введение пациенту олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии.
4. Способ по п. 3, дополнительно включающий введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 750 мг до 3000 мг.
6. Способ по п. 5, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг.
7. Способ по п. 5, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг.
8. Способ по п. 5, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг.
9. Способ по п. 5, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг.
10. Способ по п. 5, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг и затем в дозе 3000 мг.
11. Способ по п. 10, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг на протяжении четырех доз и затем в дозе 3000 мг.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14-28 дней.
13. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней.
14. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 28 дней.
15. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней на протяжении по меньшей мере двух доз и затем каждые 28 дней.
16. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 14 дней на протяжении четырех доз и затем каждые 28 дней.
17. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день.
18. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз и затем каждые 28 дней.
19. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении от двух до четырех доз и затем каждые 28 дней.
20. Способ по п. 13, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении двух доз и затем один раз каждые 28 дней.
21. Способ по п. 13, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждый 21 день на протяжении четырех доз и затем один раз каждые 28 дней.

22. Способ по любому из пп. 1-5, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг один раз каждый 21 день на протяжении двух доз и затем в дозе 3000 мг один раз каждые 28 дней.
23. Способ по любому из пп. 1-5, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг один раз каждый 21 день на протяжении четырех доз и затем в дозе 3000 мг один раз каждые 28 дней.
24. Способ по любому из пп. 1-23, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.
25. Способ по любому из п. 2 и пп. 4-24, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг.
26. Способ по любому из п. 2 и пп. 4-25, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с интервалом от каждый 21 день до каждые 28 дней.
27. Способ по любому из п. 2 и пп. 4-26, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 28 дней.
28. Способ по любому из п. 2 и пп. 4-26, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день.
29. Способ по любому из п. 2 и пп. 4-26, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении по меньшей мере двух доз и затем каждые 28 дней.
30. Способ по любому из п. 2 и пп. 4-26, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждый 21 день на протяжении четырех доз и затем каждые 28 дней.
31. Способ по любому из п. 2 и пп. 4-26, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждый 21 день на протяжении четырех доз и затем в дозе 1500 мг каждые 28 дней.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.
33. Способ по любому из пп. 3-32, где средство химиотерапии включает по меньшей мере одно из цисплатина, пеметрекседа, наб-паклитаксела, карбоплатина, гемцитабина, цисплатина, оксалиплатина, лейковорина, 5-фторурацила и доцетаксела.
34. Способ по п. 33, где средство химиотерапии включает оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил.
35. Способ по п. 33 или п. 34, где оксалиплатин вводят в дозе  $85 \text{ мг/м}^2$ .
36. Способ по любому из пп. 33-35, где оксалиплатин вводят каждые 2 недели.
37. Способ по любому из пп. 33-36, где лейковорин вводят в дозе  $400 \text{ мг/м}^2$ .
38. Способ по любому из пп. 33-38, где лейковорин вводят каждые 2 недели.
39. Способ по любому из пп. 33-38, где 5-фторурацил вводят в дозе  $2400 \text{ мг/м}^2$ .
40. Способ по любому из пп. 33-39, где 5-фторурацил вводят путем непрерывной внутривенной инфузии в течение от 46 до 48 часов.
41. Способ по любому из пп. 33-40, где 5-фторурацил вводят в течение от 46 до 48 часов каждые 2 недели.
42. Способ по любому из пп. 33-41, где средство химиотерапии включает оксалиплатин,  $85 \text{ мг/м}^2$ , лейковорин,  $400 \text{ мг/м}^2$ , и 5-фторурацил,  $2400 \text{ мг/м}^2$ .
43. Способ по любому из пп. 34-42, дополнительно включающий введение бевацизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.
44. Способ по п. 43, где бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе  $5 \text{ мг/кг}$ .

45. Способ по п. 43 или п. 44, где бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели.
46. Способ по любому из пп. 43-45, где бевацизумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.
47. Способ по п. 33, где средство химиотерапии включает (а) наб-паклитаксел и карбоплатин; (b) гемцитабин и цисплатин; (с) гемцитабин и карбоплатин; (d) пеметрексед и карбоплатин и (е) пеметрексед и цисплатин.
48. Способ по п. 33 или п. 47, где наб-паклитаксел вводят в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$ .
49. Способ по любому из пп. 33, 47 или п. 48, где наб-паклитаксел вводят в дни 1, 8 и 15 21-дневного цикла.
50. Способ по п. 33 или п. 47, где гемцитабин вводят в дозе  $1000 \text{ мг/м}^2$  или  $1250 \text{ мг/м}^2$ .
51. Способ по любому из пп. 33, 47 или п. 50, где гемцитабин вводят в дни 1 и 8 21-дневного цикла.
52. Способ по п. 33 или п. 47, где пеметрексед вводят в дозе  $500 \text{ мг/м}^2$ .
53. Способ по любому из пп. 33, 47 и п. 52, где пеметрексед вводят каждые три недели.
54. Способ по любому из п. 33 и пп. 47-53, где карбоплатин вводят в дозе AUC 5 или 6.
55. Способ по любому из п. 33 и пп. 47-55, где карбоплатин вводят каждые три недели.
56. Способ по любому из пп. 33, 47 и пп. 50-53, где цисплатин вводят в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$ .
57. Способ по любому из пп. 33, 47, 50-53 и п. 56, где цисплатин вводят каждые три недели.
58. Способ по п. 33, где средство химиотерапии включает гемцитабин,  $1000 \text{ мг/м}^2$ , и наб-паклитаксел,  $125 \text{ мг/м}^2$ .

59. Способ по любому из пп. 3-58, где средство химиотерапии вводят с интервалом от каждые 7 дней до каждые 28 дней.
60. Способ по п. 59, где средство химиотерапии вводят каждые 14 дней.
61. Способ по любому из п. 1 и пп. 5-24, где введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к частичному ответу.
62. Способ по любому из п. 1 и пп. 5-24, где введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к полному ответу.
63. Способ по любому из пп. 1-62, где опухоль представляет собой солидную опухоль.
64. Способ по п. 63, где солидная опухоль представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак головы и шеи, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), глиобластому, почечно-клеточный рак или рак поджелудочной железы.
65. Способ по п. 64, где рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы.
66. Способ по п. 64, где опухоль представляет собой операбельную опухоль NSCLC.
67. Способ по п. 64 или п. 66, где опухоль представляет собой опухоль NSCLC на ранней стадии.
68. Способ по п. 64, где опухоль представляет собой опухоль NSCLC IV стадии.
69. Способ по п. 64, где колоректальный рак является метастатическим с микросателлитной стабильностью.
70. Способ по любому из пп. 1-64, где опухоль имеет высокую экспрессию PD-L1, где опухоль необязательно представляет собой опухоль NSCLC.

71. Способ по любому из пп. 1-64, где опухоль имеет низкую экспрессию PD-L1, где опухоль необязательно представляет собой опухоль NSCLC.
72. Способ по любому из пп. 1-64, где в опухоли отсутствует активирующая мутация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или слитая молекула на основе киназы анапластической лимфомы (ALK), где опухоль необязательно представляет собой опухоль NSCLC.
73. Способ по любому из пп. 1-64, где пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее не подвергалась лечению.
74. Способ по любому из пп. 1-64, где пациент имеет метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы, которая ранее подвергалась лечению терапией на основе гемцитабина.
75. Способ по любому из пп. 1-74, где опухоль не подвергалась предшествующему лечению при рецидиве и/или метастазировании.
76. Способ по любому из пп. 1-74, где пациент имеет прогрессирование заболевания при терапии, предусматривающей антитела к PD-1 или антитела к PD-L1.
77. Способ по любому из пп. 3, 24 и п. 32, где опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 1<sup>й</sup> линии, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг или 3000 мг каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, и где средство химиотерапии включает гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup>, и наб-паклитаксел, 125 мг/м<sup>2</sup>, где средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 четырех 28-дневных циклов и затем каждые 4 недели.
78. Способ по любому из п. 3, 24 и п. 32, где опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 2<sup>й</sup> линии, олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг или 3000 мг каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели, и где средство химиотерапии включает оксалиплатин, 85 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин, 400 мг/м<sup>2</sup>, и 5-ФУ, 400

мг/м<sup>2</sup>, с последующим приемом 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-ФУ, где средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 четырех 28-дневных циклов и затем каждые 4 недели.

79. Способ по п. 77 или п. 78, дополнительно включающий введение 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента каждые 4 недели.

80. Способ по любому из пп. 2, 24 и п. 32, где опухоль представляет собой NSCLC IV стадии 1<sup>й</sup> линии с высокой экспрессией PD-L1, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг или 3000 мг каждые 2 недели в течение двух 28-дневных циклов и затем каждые 4 недели, и где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 4 недели.

81. Способ по любому из пп. 4, 24 и п. 32, где опухоль представляет собой NSCLC IV стадии 1<sup>й</sup> линии с низкой экспрессией PD-L1, где

- (i) олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят (a) в дозе 1500 мг каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем каждые 4 недели; или (b) в дозе 2250 мг каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем в дозе 3000 мг каждые 4 недели;
- (ii) дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 3 недели в течение четырех 21-дневных циклов и затем каждые 4 недели; и
- (iii) средство химиотерапии включает: (a) наб-паклитаксел, 100 мг/м<sup>2</sup>, в дни 1, 8 и 15 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (b) гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup> или 1250 мг/м<sup>2</sup>, в дни 1 и 8 21-дневного цикла в течение 4 циклов и цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup>, в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (c) гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup> или 1250 мг/м<sup>2</sup>, в дни 1 и 8 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов; (d) пеметрексед, 500 мг/м<sup>2</sup>, в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов и AUC 5 или 6 карбоплатина в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов, где пеметрексед, 500 мг/м<sup>2</sup>, необязательно вводят каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии после 4 циклов; или (e) пеметрексед, 500 мг/м<sup>2</sup>, в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов и цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup>, в день 1 21-дневного цикла в течение 4 циклов, где пеметрексед, 500 мг/м<sup>2</sup>, необязательно вводят каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии после 4 циклов.

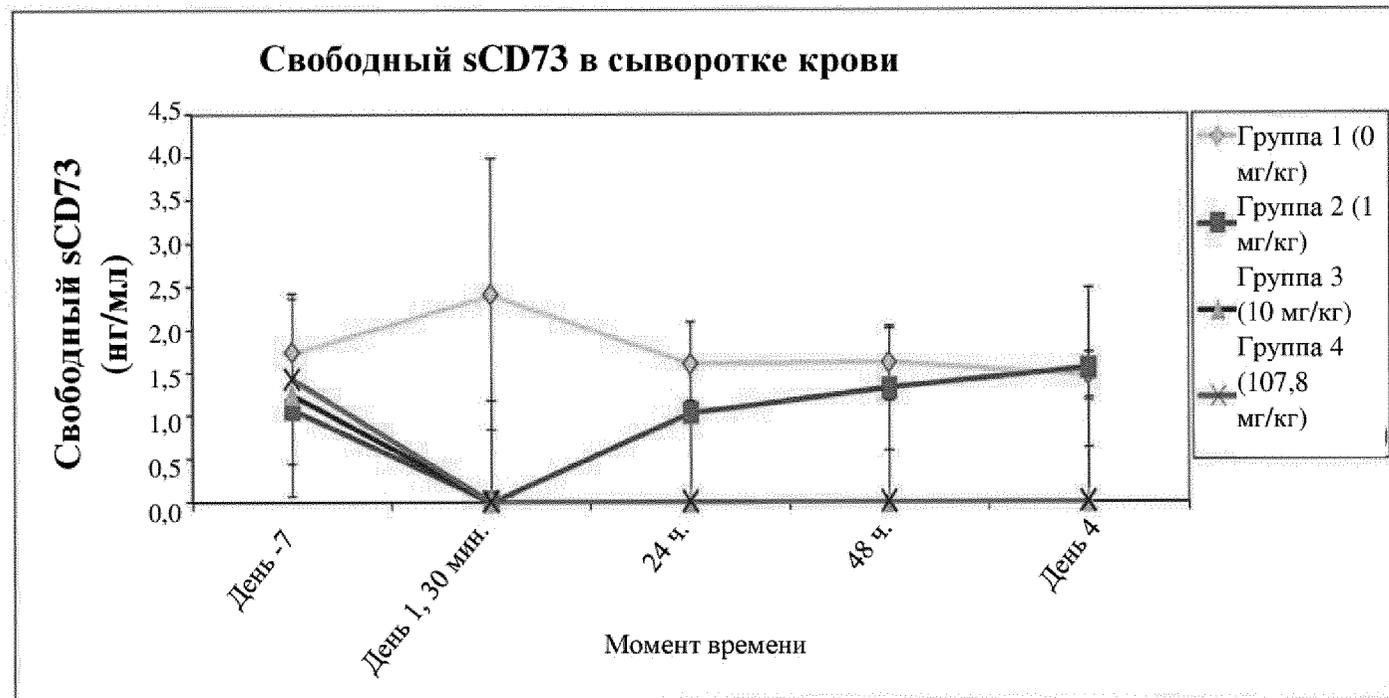
82. Способ по любому из пп. 2, 24 и п. 32, где опухоль представляет собой локально распространенную неоперабельную опухоль NSCLC III стадии, и где (i) 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 4 недели и (ii) 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели в течение 2 месяцев и затем каждые 4 недели.

83. Способ по любому из пп. 2, 24 и п. 32, где опухоль представляет собой операбельную опухоль NSCLC на ранней стадии, и где (i) вводят 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели.

84. Способ по любому из пп. 4, 24, 32 и п. 46, где опухоль представляет собой опухоль метастатического колоректального рака с микросателлитной стабильностью, и где (i) 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 4 недели; (ii) 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели на протяжении четырех доз и затем каждые 4 недели; (iii) средство химиотерапии включает (a) 400 мг/м<sup>2</sup> фолиновой кислоты каждые 2 недели, (b) оксалиплатин, 85 мг/м<sup>2</sup>, каждые 2 недели и (c) 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила каждые 2 недели; и (iv) 5 мг/кг бевацизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели.

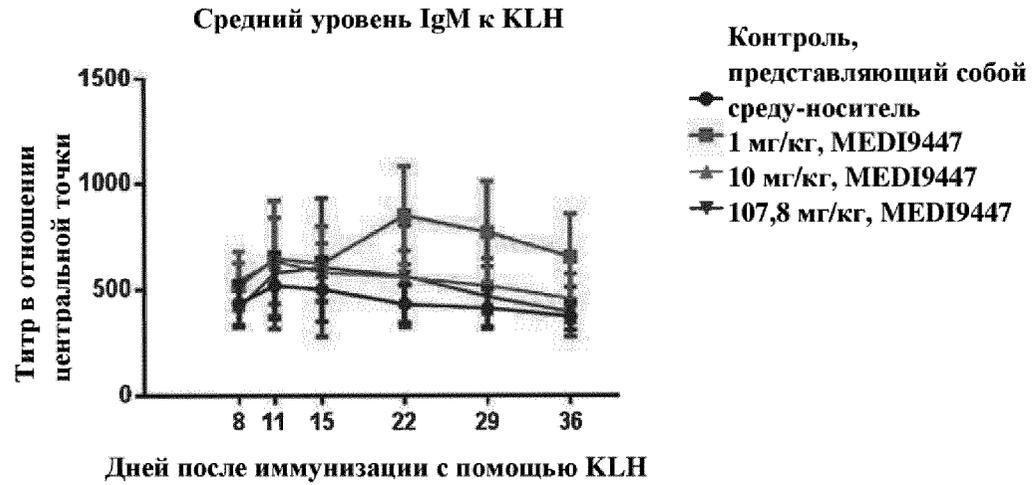
85. Способ по любому из пп. 4, 24 и п. 32, где опухоль представляет собой опухоль колоректального рака с микросателлитной стабильностью, и где (i) 1500 мг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 4 недели; (ii) 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые 2 недели на протяжении пяти доз и затем каждые 4 недели; и (iii) средство химиотерапии включает (a) 400 мг/м<sup>2</sup> фолиновой кислоты каждые 2 недели, (b) оксалиплатин, 85 мг/м<sup>2</sup>, каждые 2 недели и (c) 400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила в день 1 и затем 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила каждые 2 недели.

86. Способ по любому из пп. 1-85, где пациент характеризуется общим состоянием 0 или 1 по шкале восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

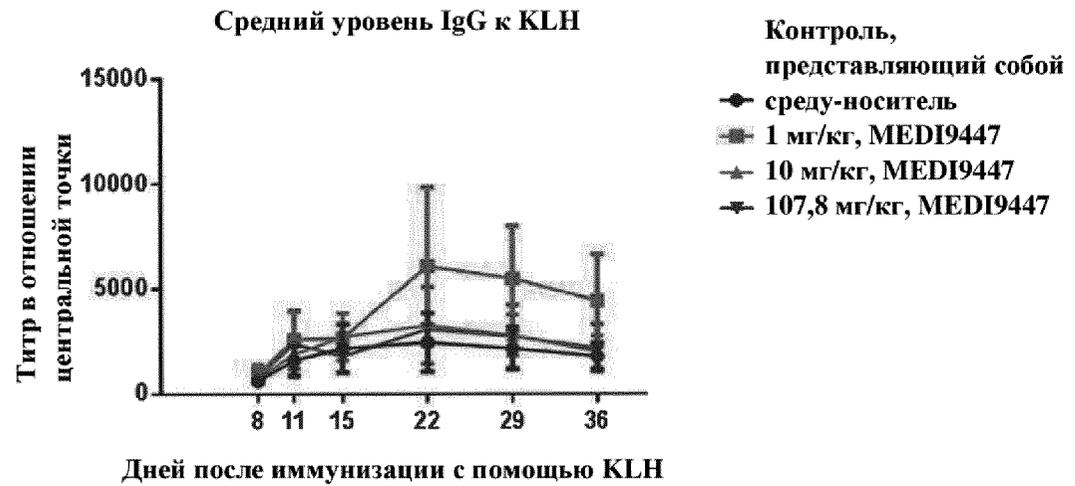


Фиг. 1

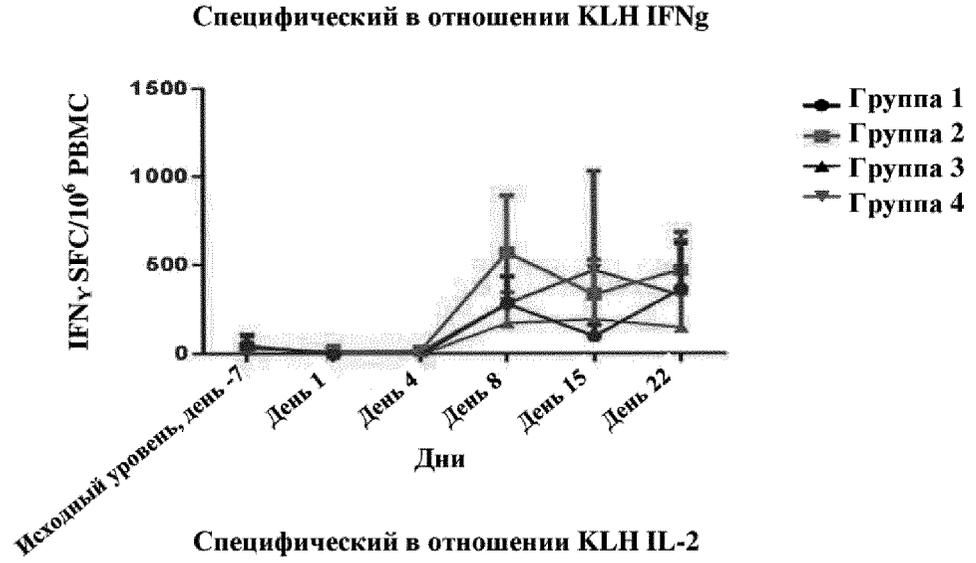
Фиг. 2А



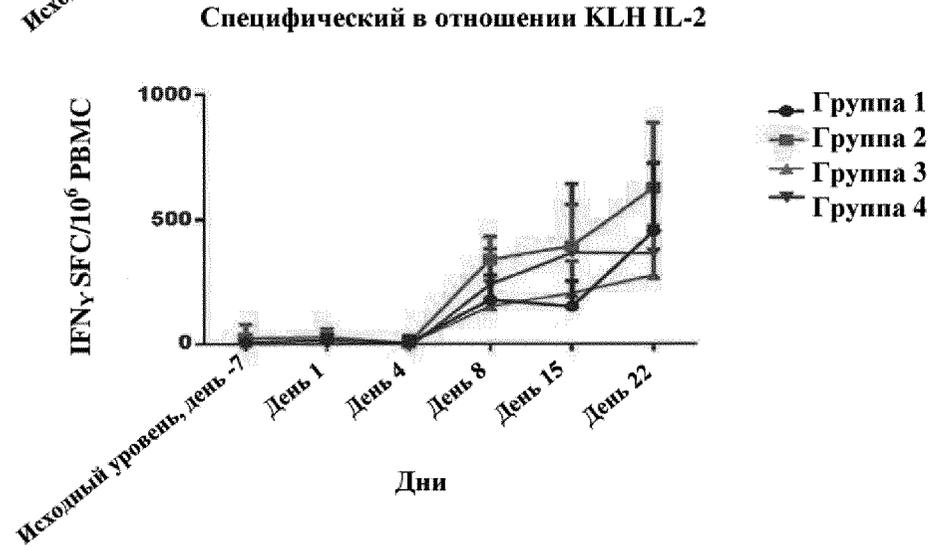
Фиг. 2В



Фиг. 3А



Фиг. 3В

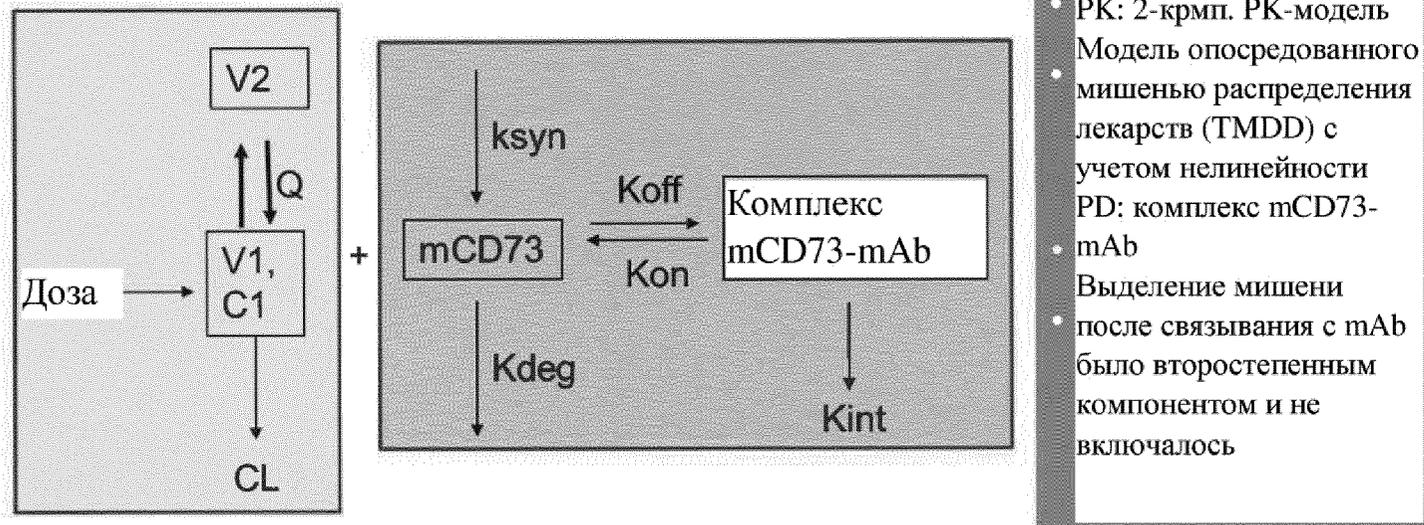


Яванский макак №	Доп. информ.	Конц. пухл. к-ты нг/мл	Результаты qPCR с dro1 для LCV					Результаты qPCR с dro1 для SCMV				
			Ст. № 1	Ст. № 2	Ст. № 3	Среднее	Std Ct	Среднее кол-во (копий/реакция)	Сред. кол-во (*копий/мл)	Ст. № 1	Ст. № 2	Ст. № 3
<b>Группа 1</b>												
1-1103093M	D-14	32,2	U	51,14	51,21	51,18	0,05	0,42	20,78			
1001-1104313M	D-14	43,1	U	U	U	U	U	U	U			
1002-1012079M	D-14	36,5	46,26	47,17	47,70	47,04	0,73	4,16	207,87			
1003-1008073M	D-14	22,7	U	48,56	47,93	48,24	0,45	2,08	104,04			
1004-1008065M	D-14	39,4	42,33	43,01	44,08	43,14	0,89	35,43	1771,27			
1005-1002043M	D-14	31,8	41,92	42,05	42,62	42,19	0,37	55,73	2786,51			
<b>Группа 2</b>												
2001-0912095M	D-14	65,5	48,96	51,52	48,65	49,71	1,57	1,12	56,22			
2002-1103079M	D-14	33,2	52,62	54,36	U	53,49	1,23	0,13	6,58			
2003-1011091M	D-14	39,1	48,35	50,72	51,98	50,35	1,84	0,91	45,54			
2004-100865M	D-14	26,7	47,24	48,45	49,94	48,54	1,35	2,07	103,32			
2005-1010053M	D-14	34,3	48,08	52,51	52,11	50,90	1,45	0,90	44,91			
<b>Группа 3</b>												
3001-1003045M	D-14	32,1	46,69	47,72	52,63	49,01	3,17	2,56	128,10			
3002-1103087M	D-14	45,5	48,95	48,62	50,31	49,29	0,90	1,24	62,19			
3003-1011085M	D-14	47,2	47,88	48,27	50,62	48,92	1,48	1,70	84,80			
3004-1008085M	D-14	39,9	U	U	53,21	53,21	U	0,14	6,88			
3005-1005059M	D-14	48,2	54,34	52,19	51,39	52,64	1,53	0,23	11,40			
<b>Группа 4</b>												
4001-1004041M	D-14	54,2	U	54,15	51,33	52,74	1,99	0,23	11,63			
4002-100433M	D-14	31,1	U	U	U	U	U	U	U			
4003-1008071M	D-14	30,5	U	U	U	U	U	U	U			
4004-101183M	D-14	46,5	52,19	U	49,57	50,88	1,86	0,62	30,94			
4005-1012069M	D-14	19,4	U	48,40	U	48,40	U	1,88	94,24			

Неопределенные

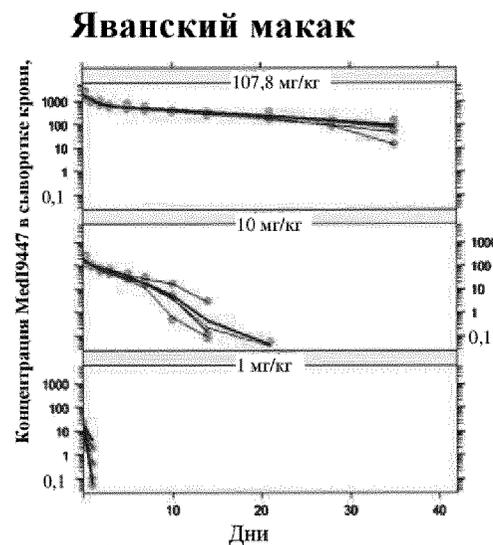
Фиг. 4

## Предположения в отношении модели



- РК: 2-кмп. РК-модель
- Модель опосредованного мишенью распределения лекарств (TMDD) с учетом нелинейности
- PD: комплекс  $mCD73-mAb$
- Выделение мишени после связывания с  $mAb$  было второстепенным компонентом и не включалось

Фиг. 5

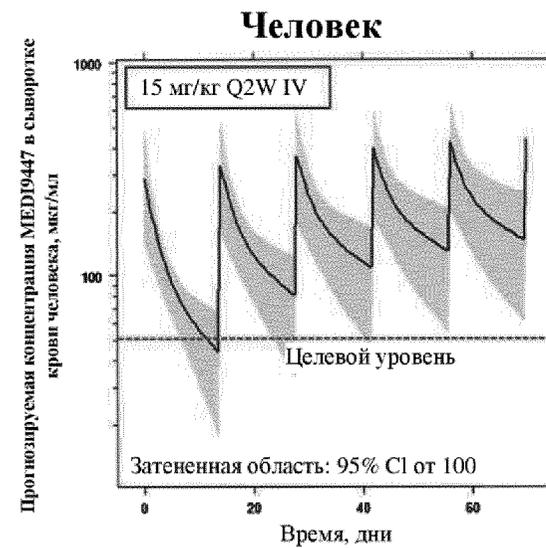


**PK разовой дозы IV у яванского макака (n=5)**

**Ключевые точки:**

- Нелинейность в PK наблюдают при увеличении дозы
- Клиренс уменьшался (с 363 до 8 мл/день/кг)
- Период полувыведения повышался (с 0,2 до 10 дней)
- Насыщение стока при концентрациях в сыворотке выше ~ 40 мкг/мл ( $K_m = 2$  мкг/мл)

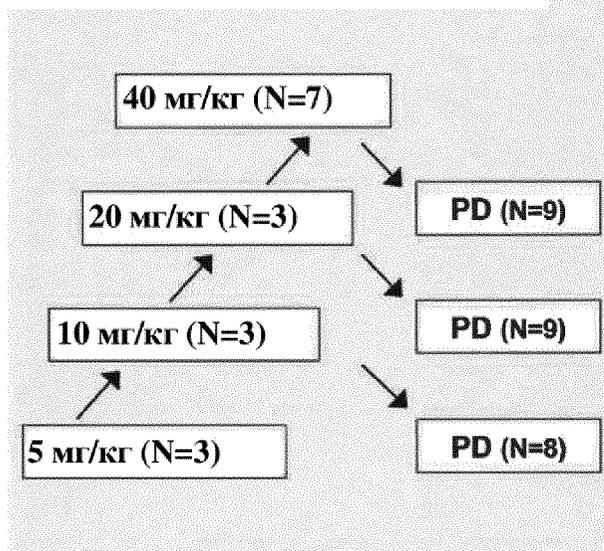
**Фиг. 6А**



- Целевой уровень концентрации в сыворотке крови 52 мкг/мл был оценен путем моделирования подавления объема опухоли у сингенных мышей
- Предполагается, что клиническая доза 15 мг/кг, вводимая внутривенно каждые две недели, обеспечит охват целевого уровня концентрации в течение 14-дневного периода введения доз

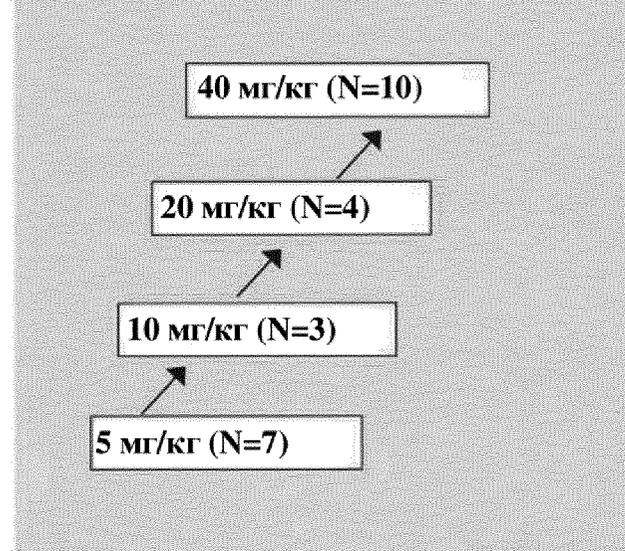
**Фиг. 6В**

**Монотерапия**  
(Поджелудочная железа, MSS-CRC)

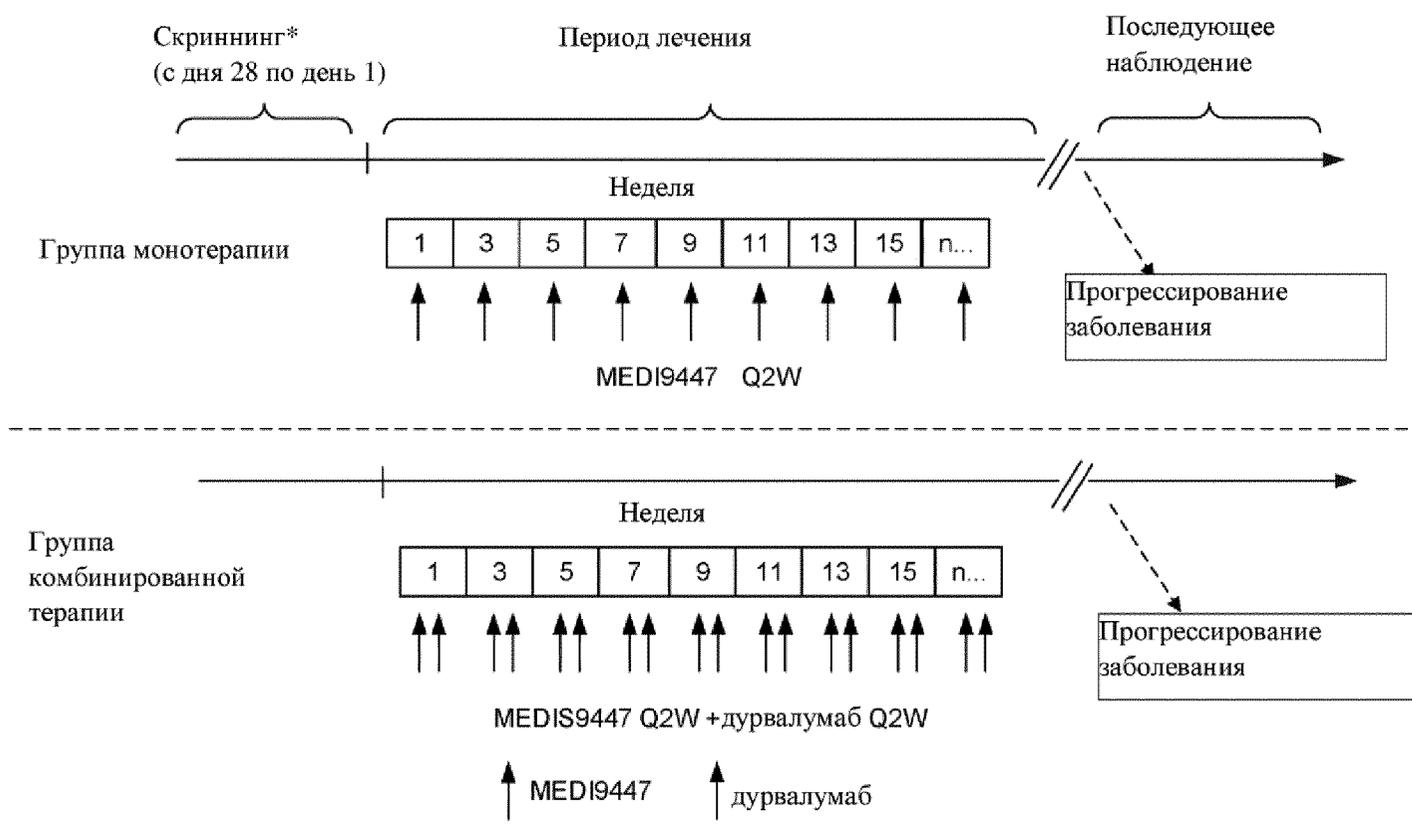


**Фиг. 7А**

**Комбинация с дурвалумабом**  
(Поджелудочная железа, MSS-CRC)



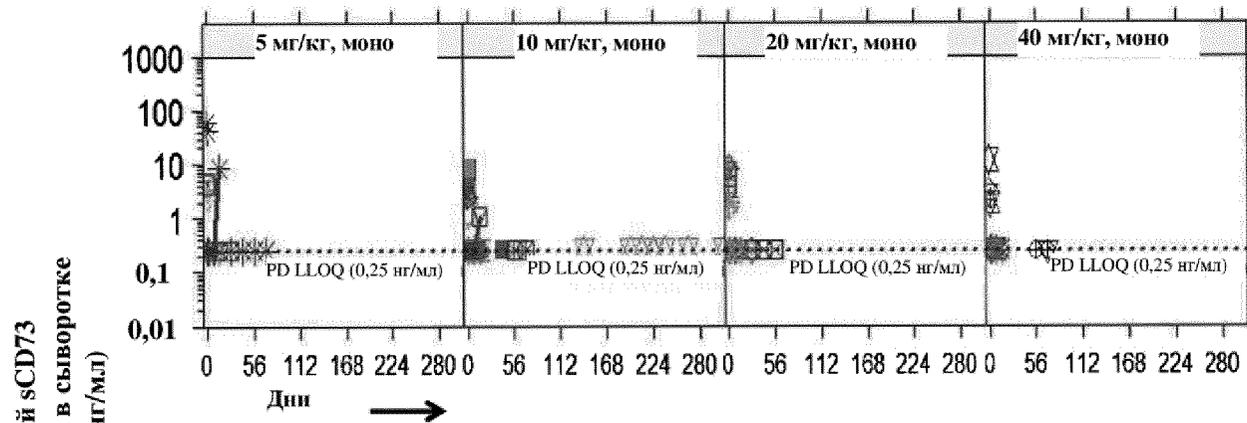
**Фиг. 7В**



Фиг. 8

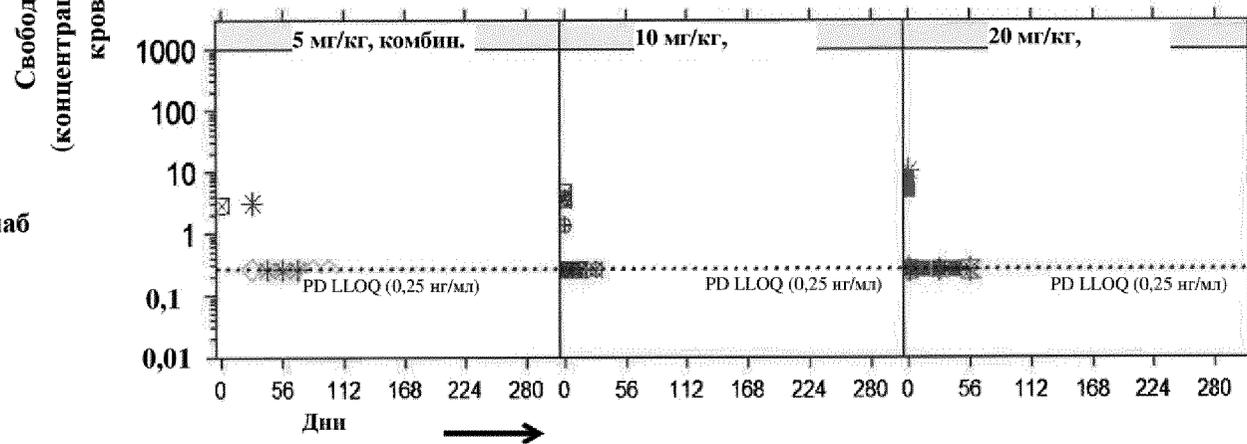
Фиг. 9А

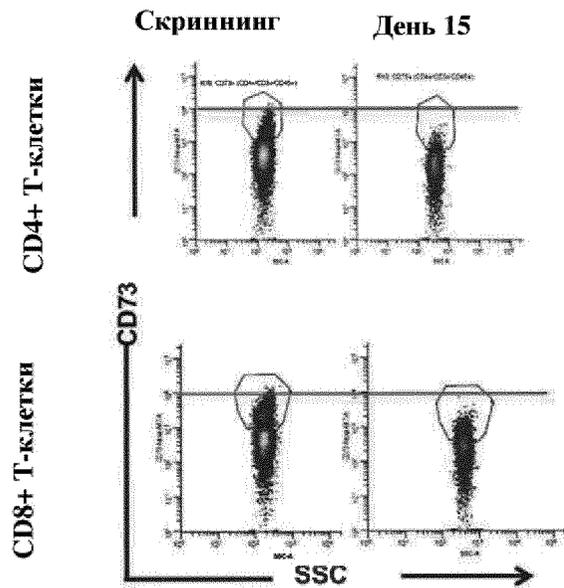
Олеклумаб



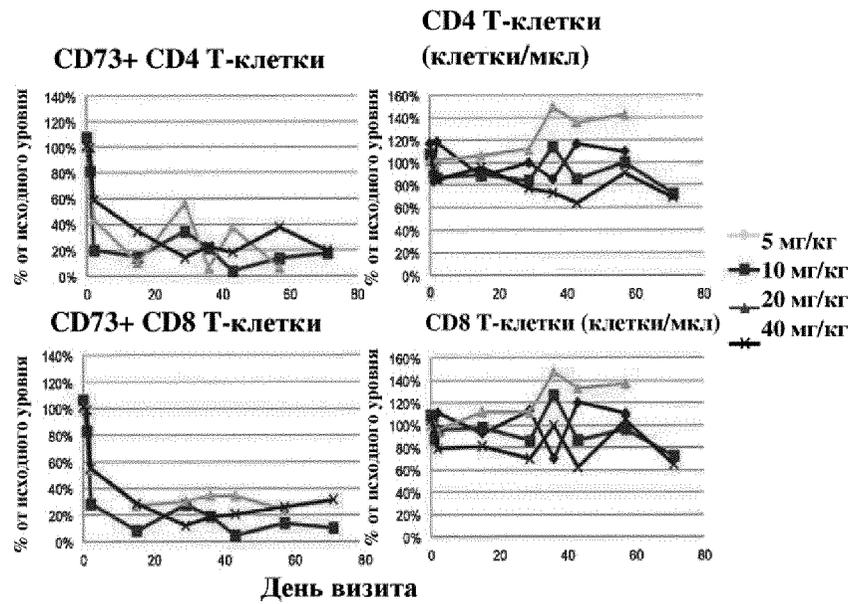
Фиг. 9В

Олеклумаб  
+ Дурвалумаб



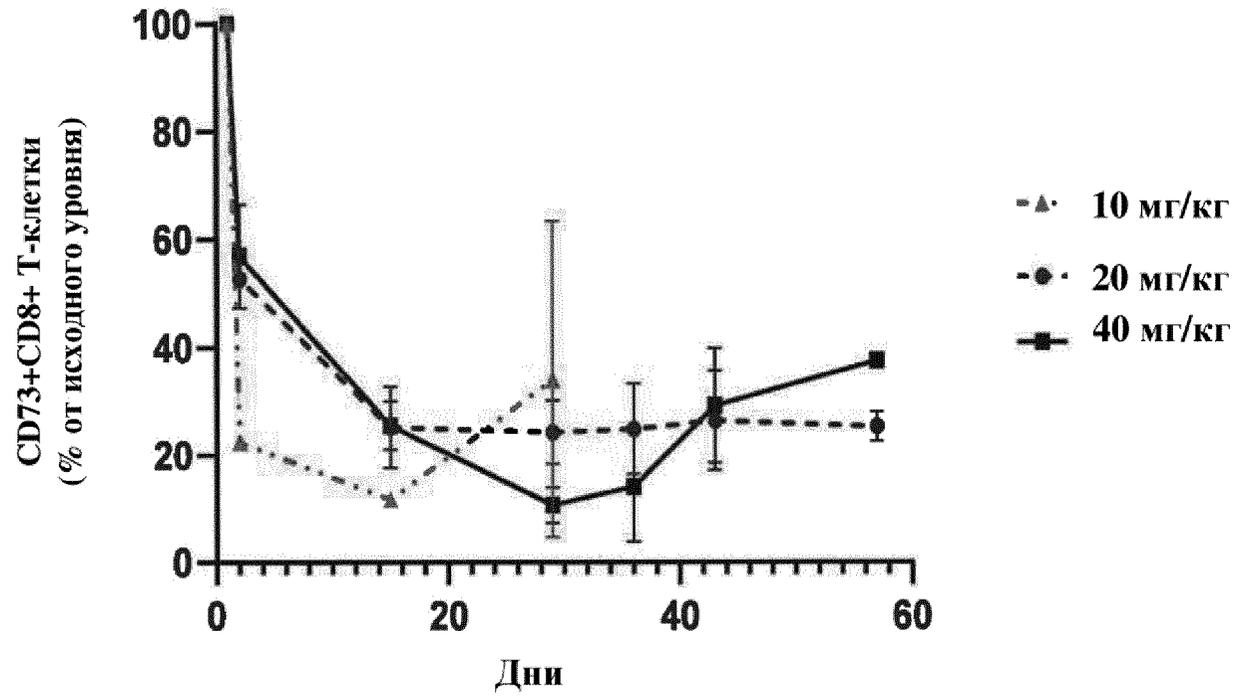


Фиг. 10А



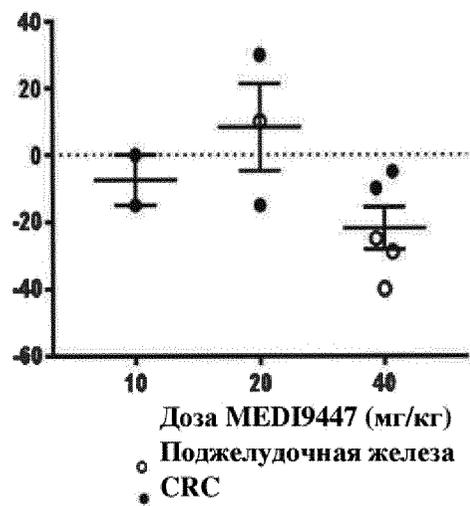
Фиг. 10В

### Периферические Т-клетки



Фиг. 10С

Изменение в % опухоли 2+3+ CD73  
(после - до tx)

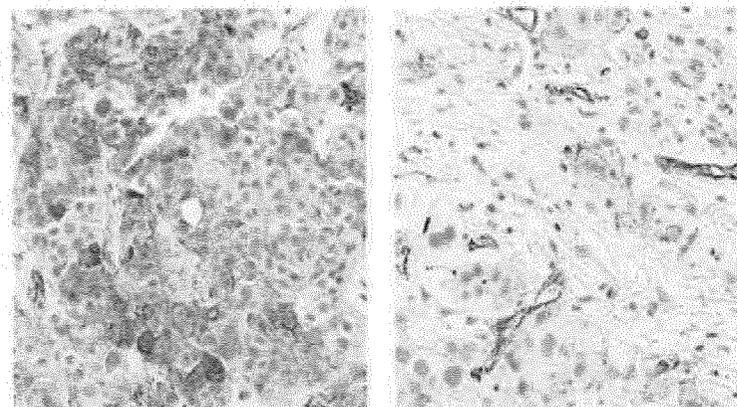


Фиг. 11А

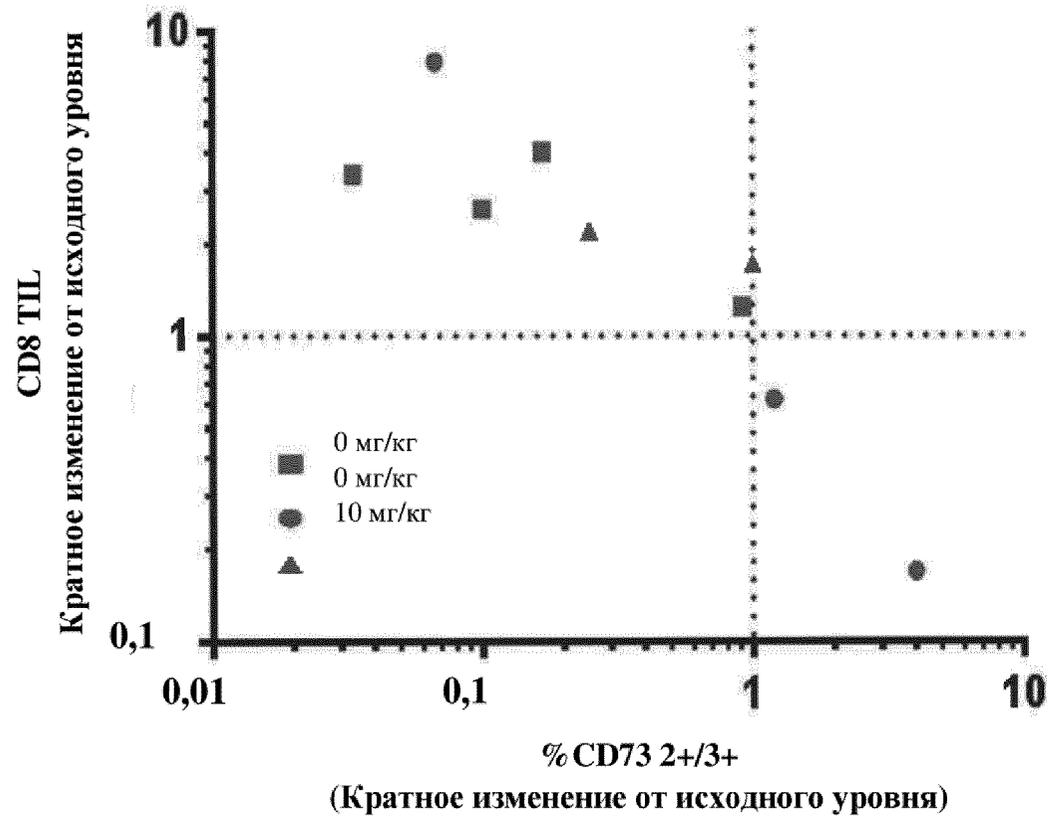
Опухоль с CD73

До

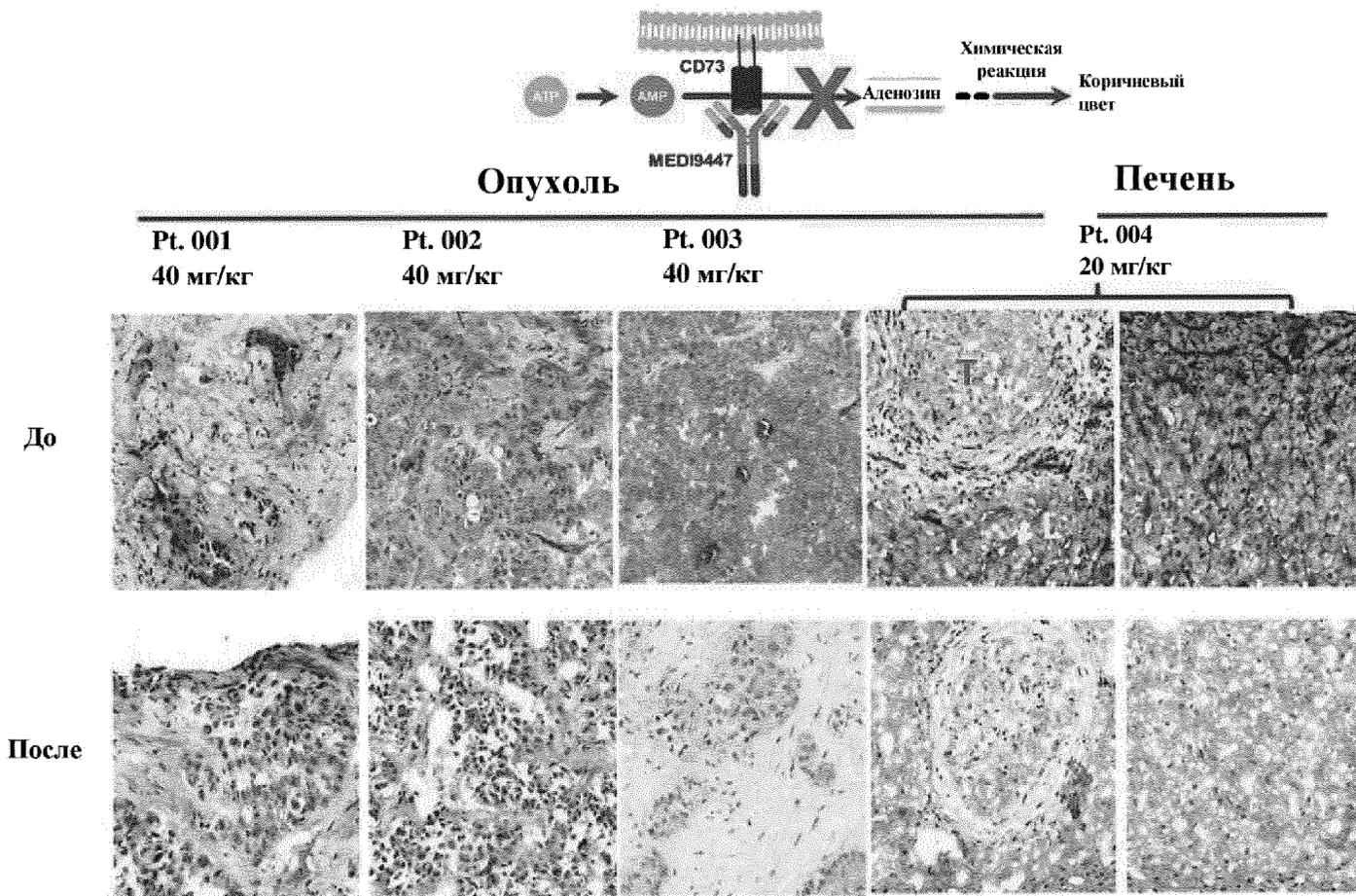
После



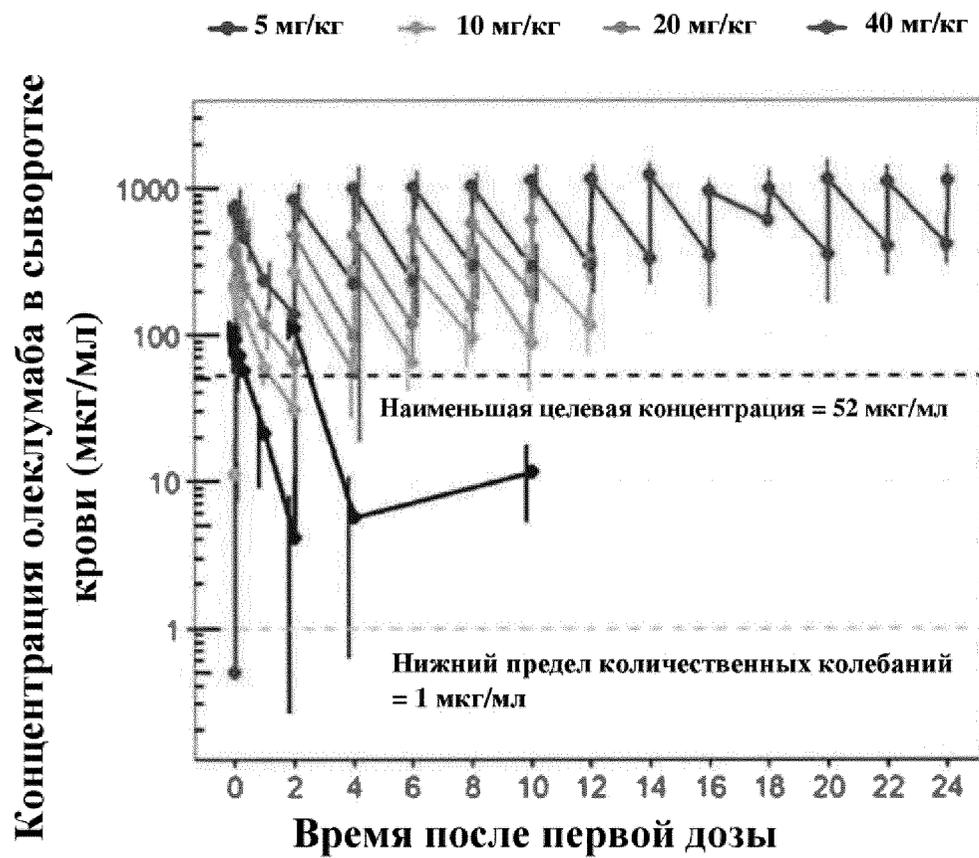
Фиг. 11В



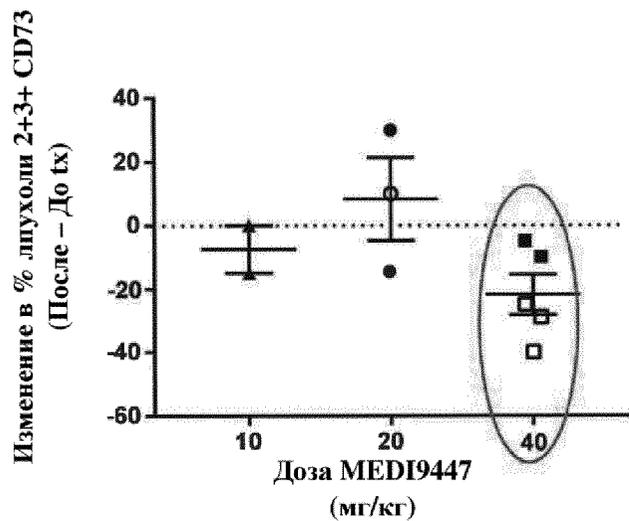
Фиг. 11С



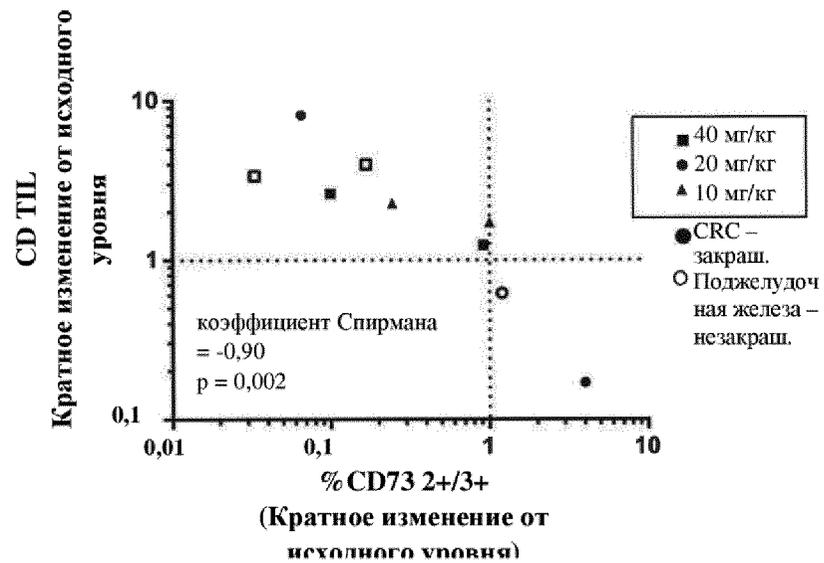
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14А



Фиг. 14В

**Расширение когорты  
комбинации  
(поджелудочная железа, MSS-  
CRC, EGFRm NSCLC)**

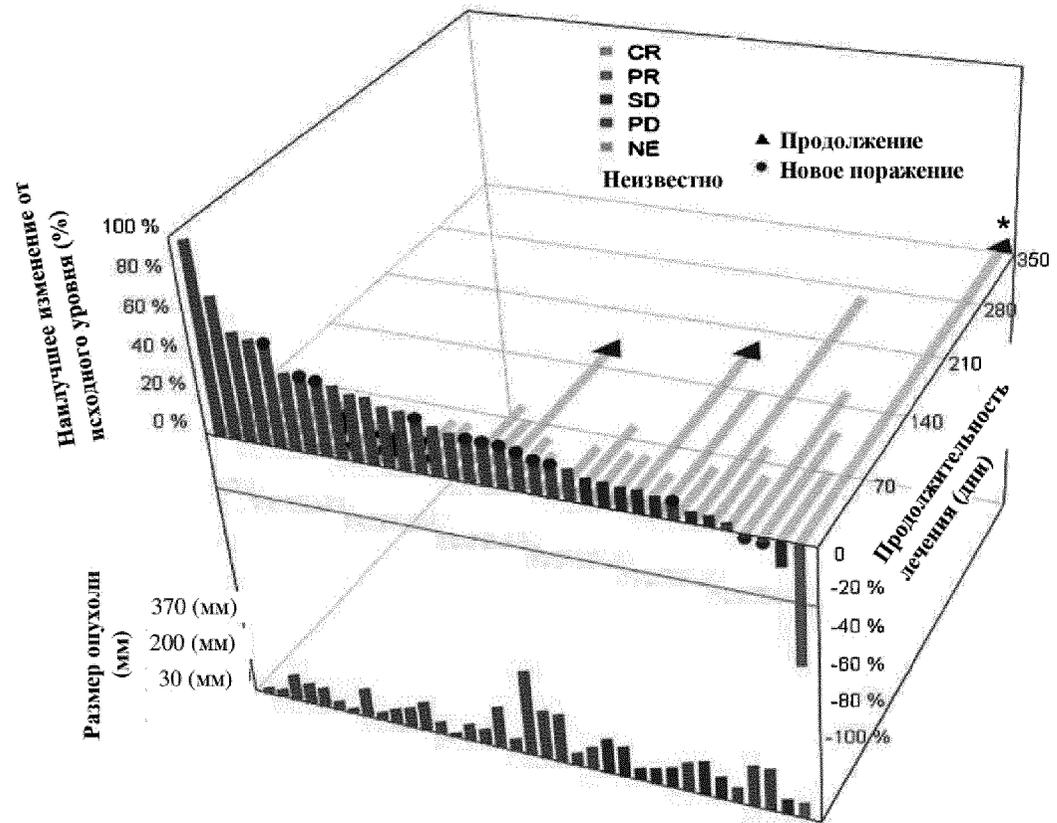
**Рак поджелудочной железы\* (N=42/42)**

**MSS-колоректальный рак (N=42/42)**

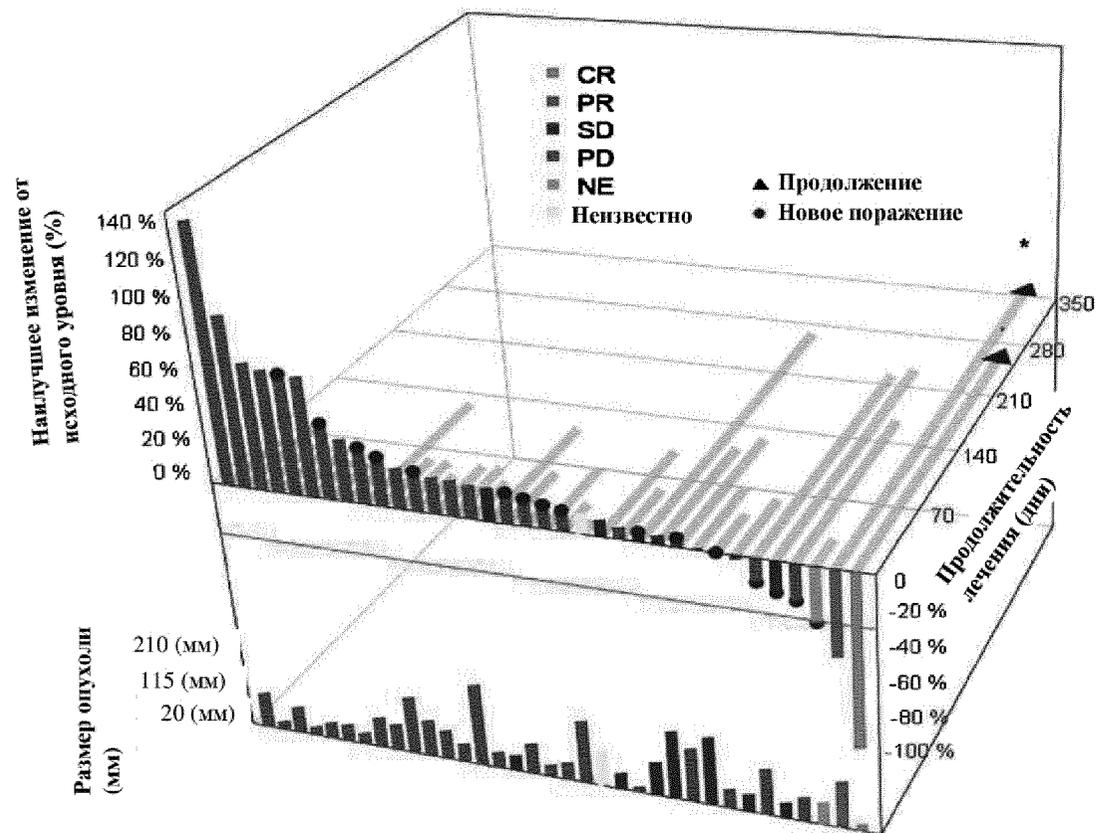
**EGFRm NSCLC (N=20/20 + 0/20)**

17/42

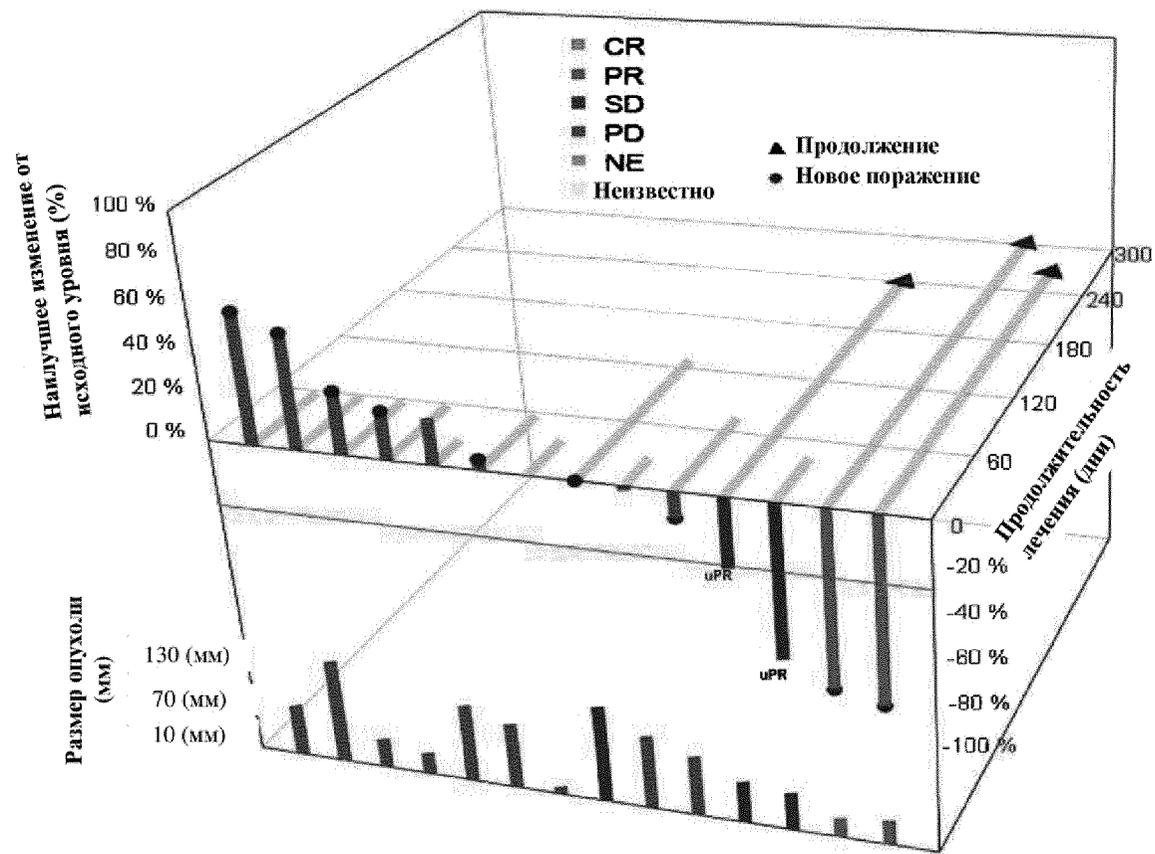
**Фиг. 15**



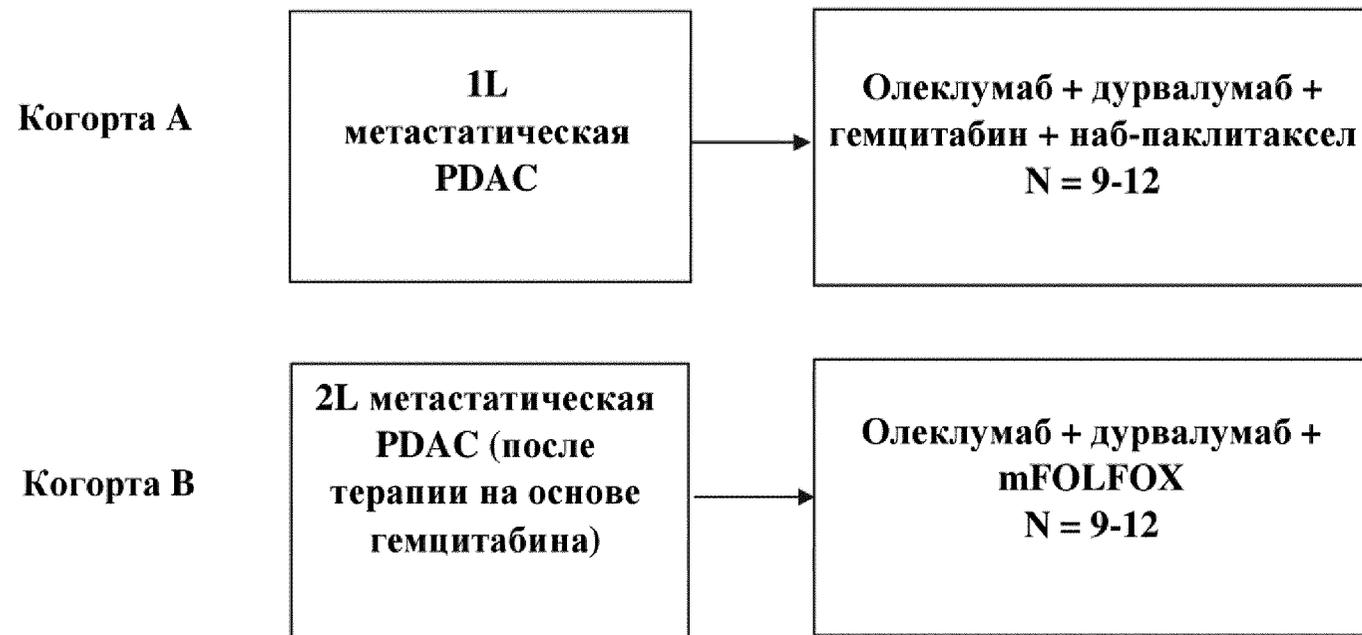
Фиг. 16



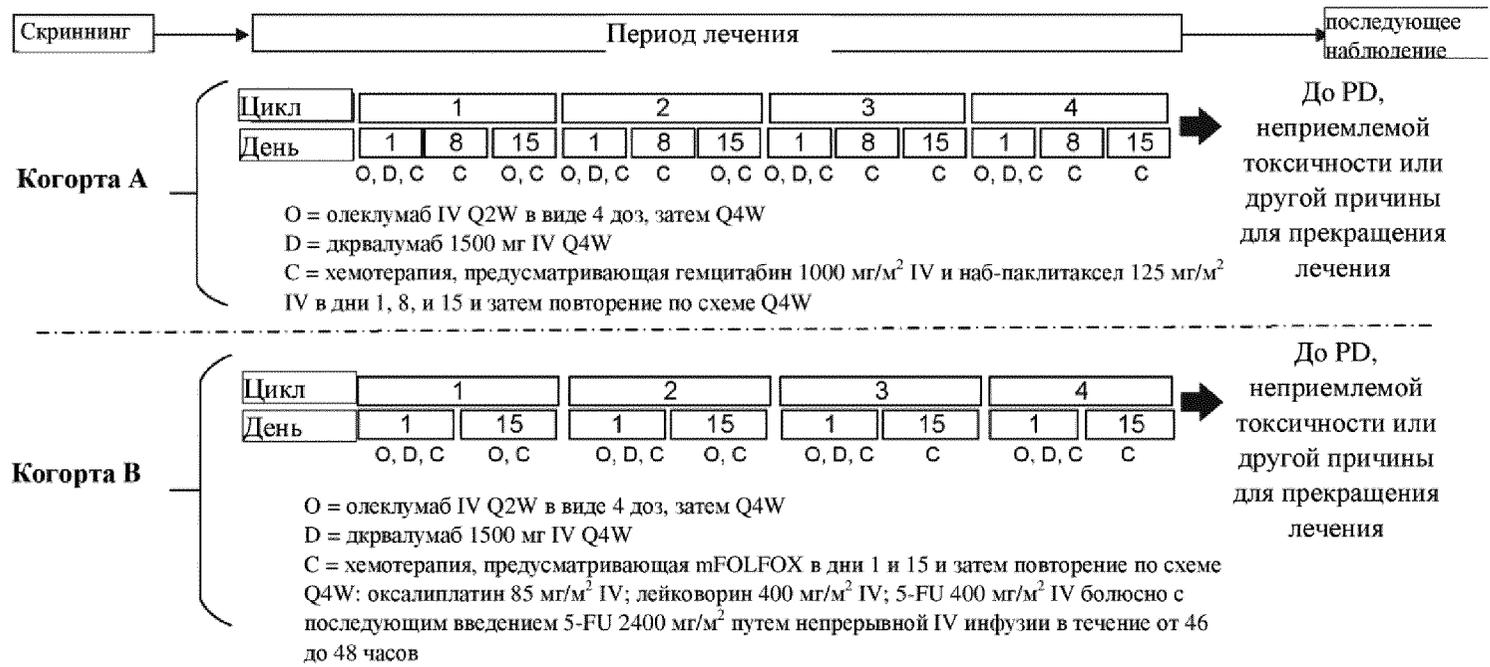
Фиг. 17



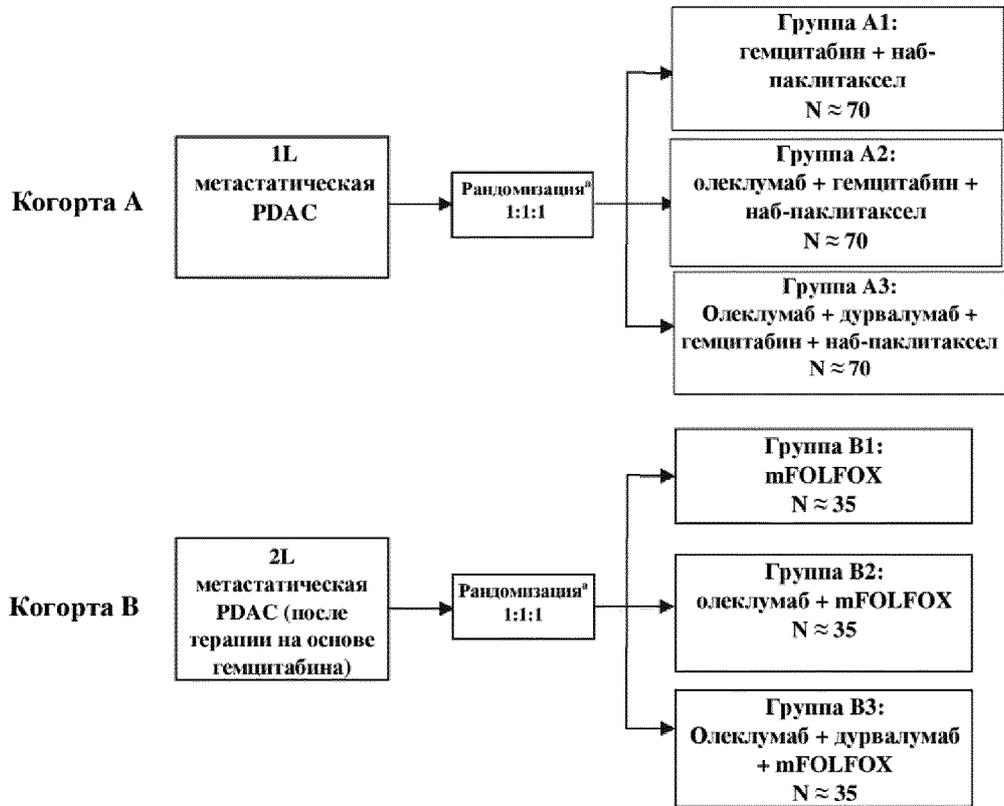
Фиг. 18



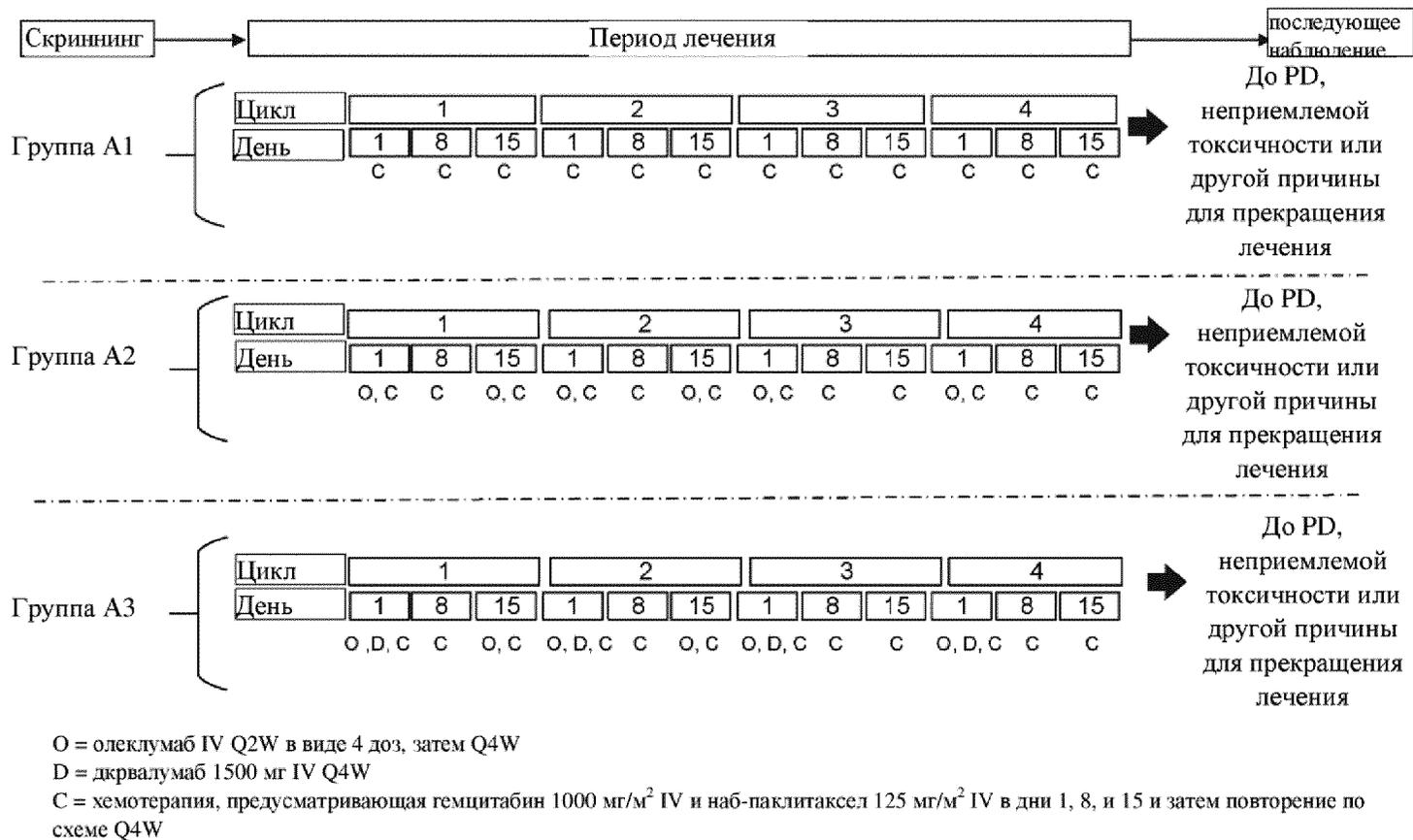
Фиг. 19



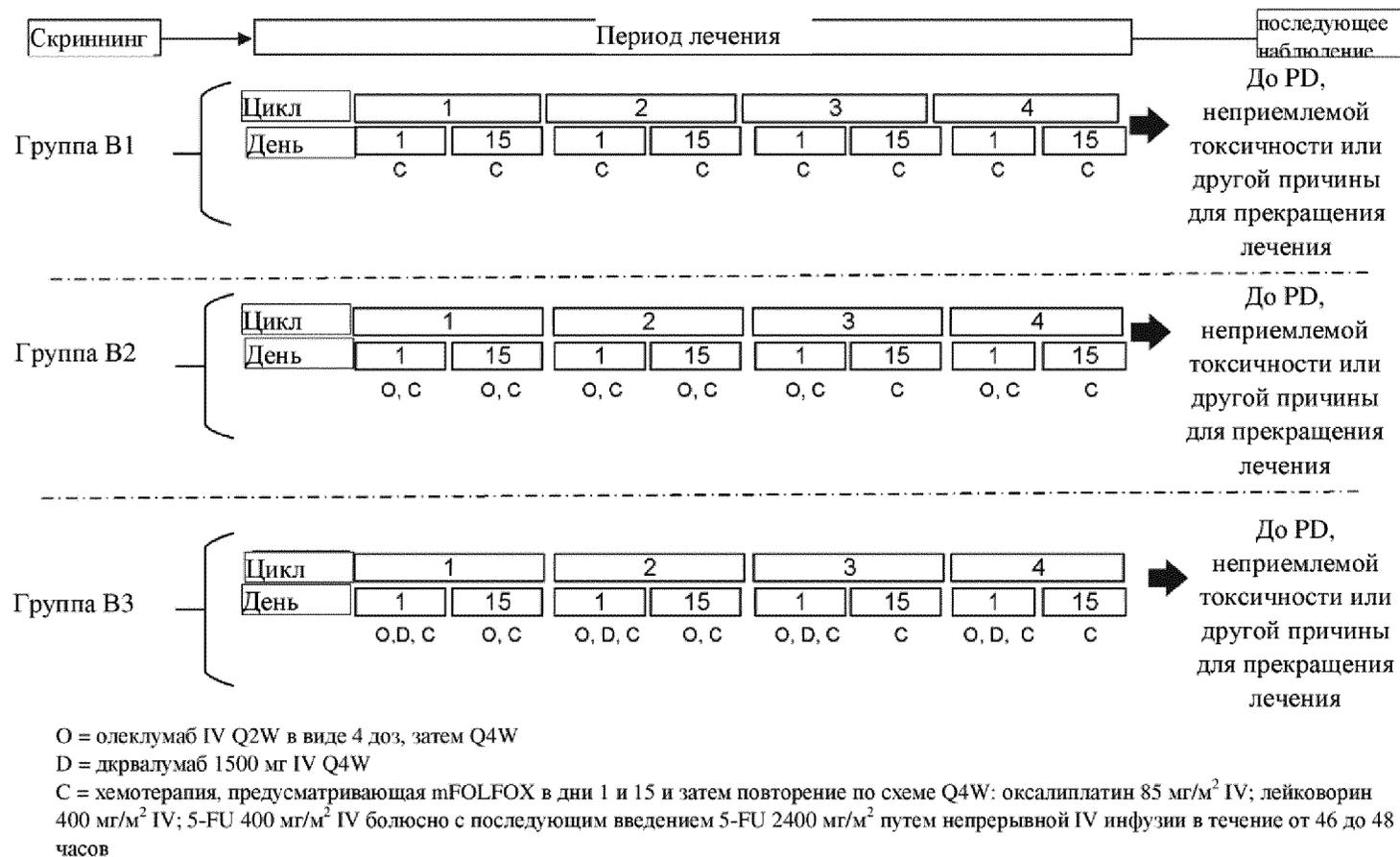
Фиг. 20



Фиг. 21



Фиг. 22



Фиг. 23

Фиг. 24А



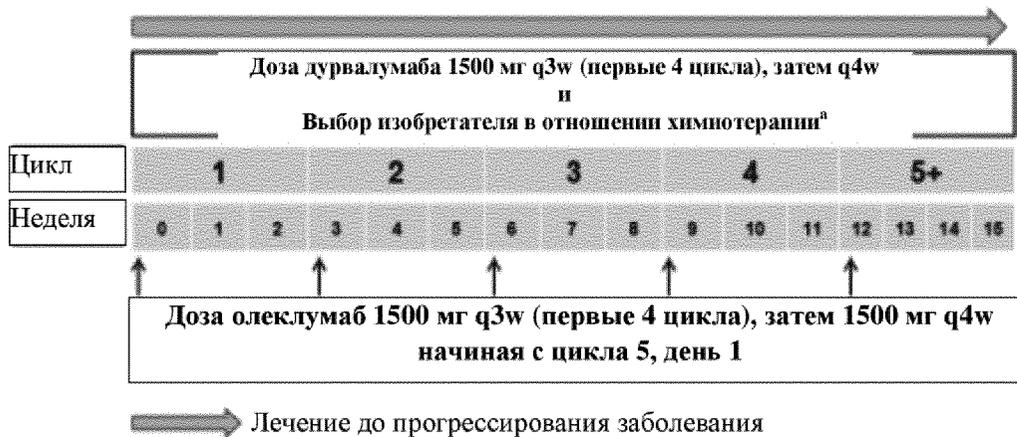
Фиг. 24В

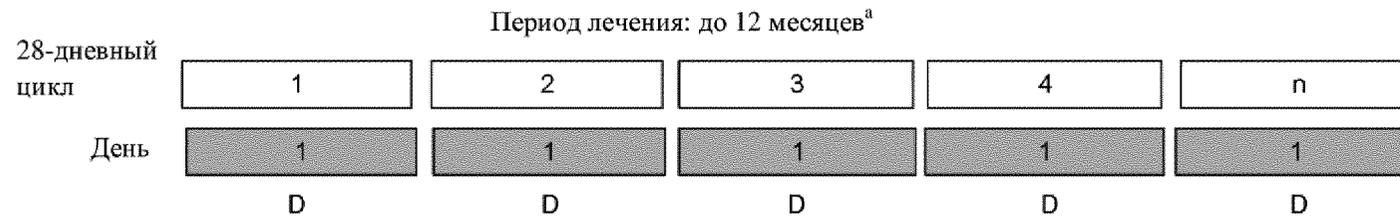


Фиг. 24С

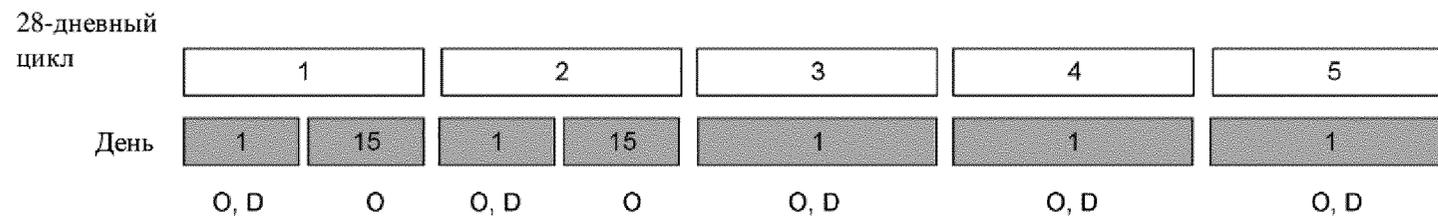


Фиг. 24D



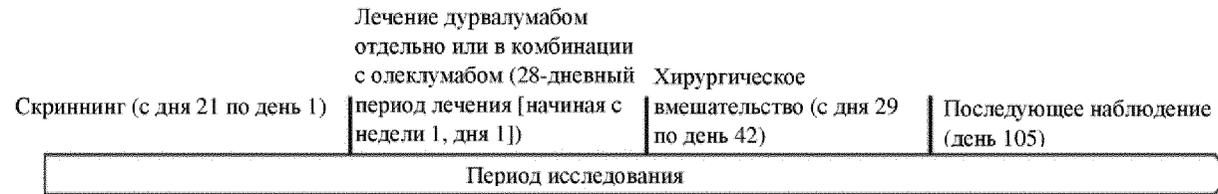


**Фиг. 25А**

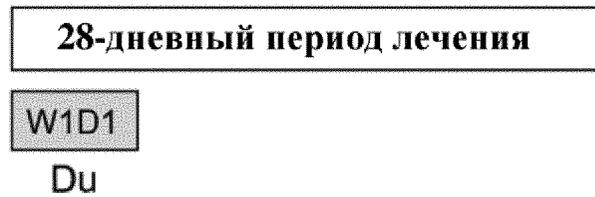


**Фиг. 25В**

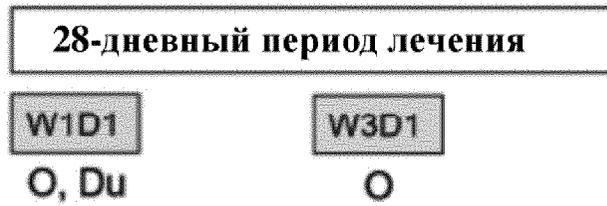
**Фиг. 26А**

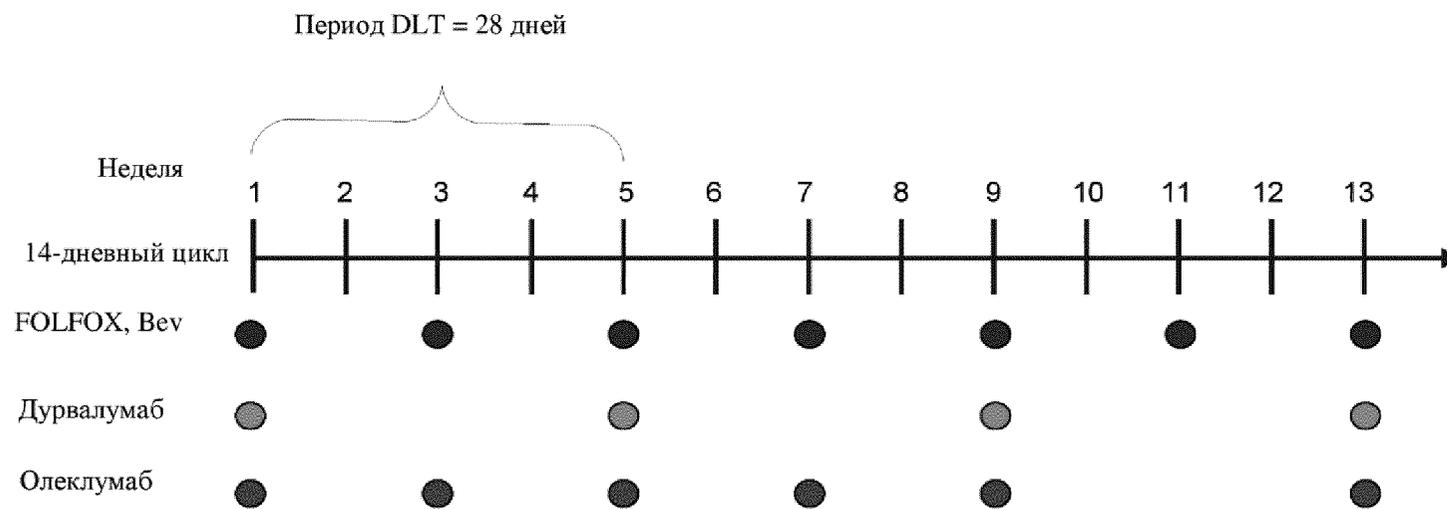


**Фиг. 26В**

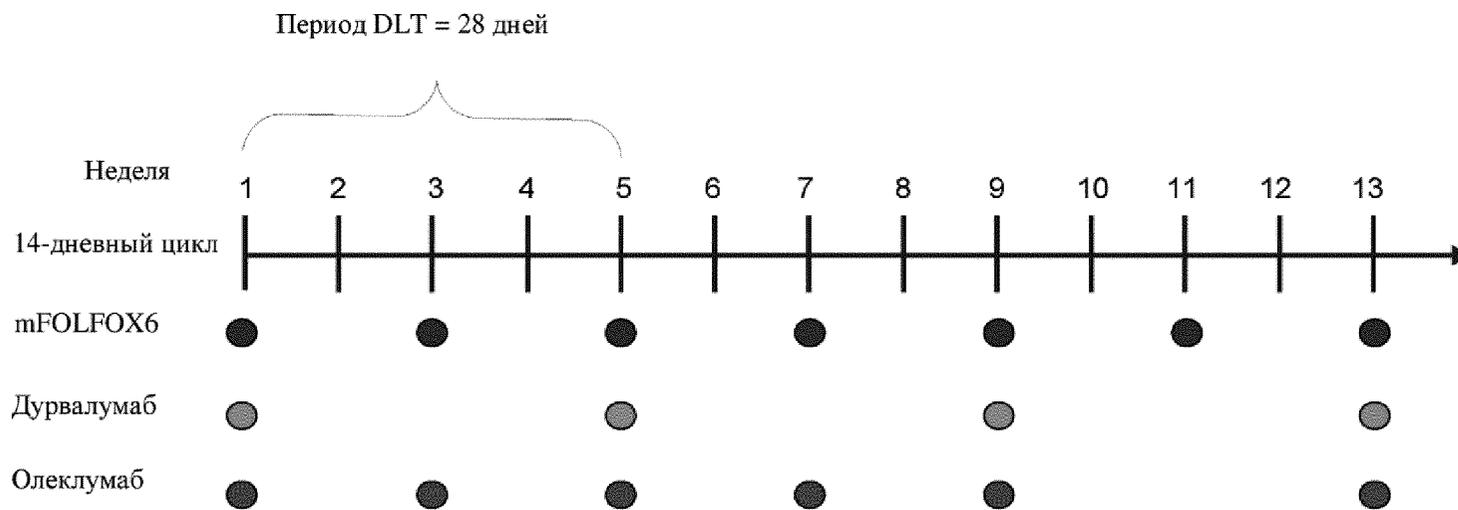


**Фиг. 26С**

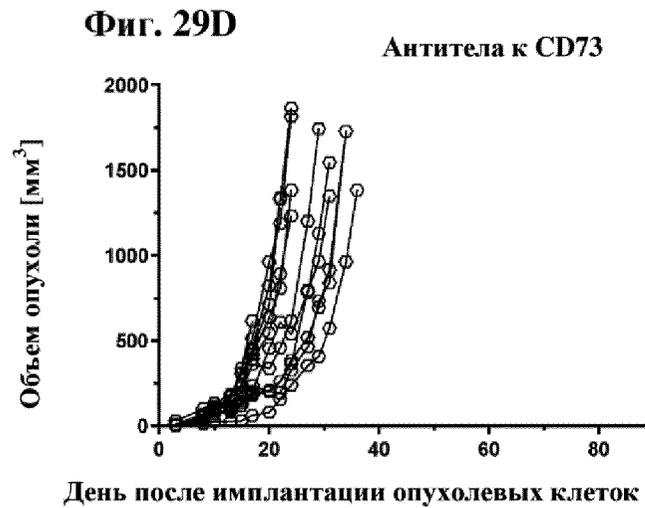
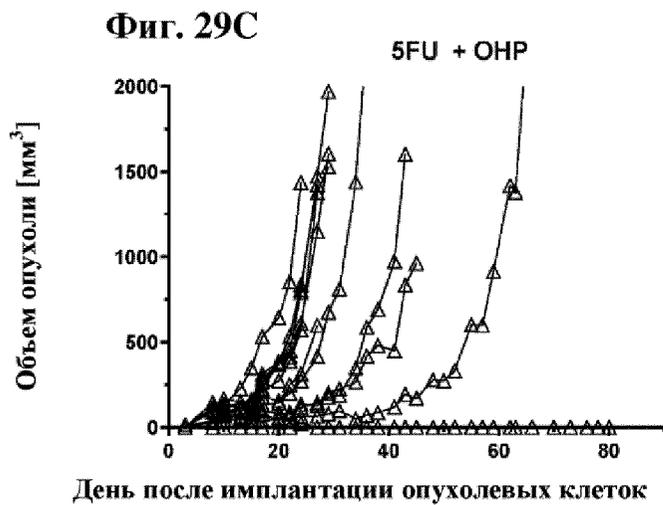
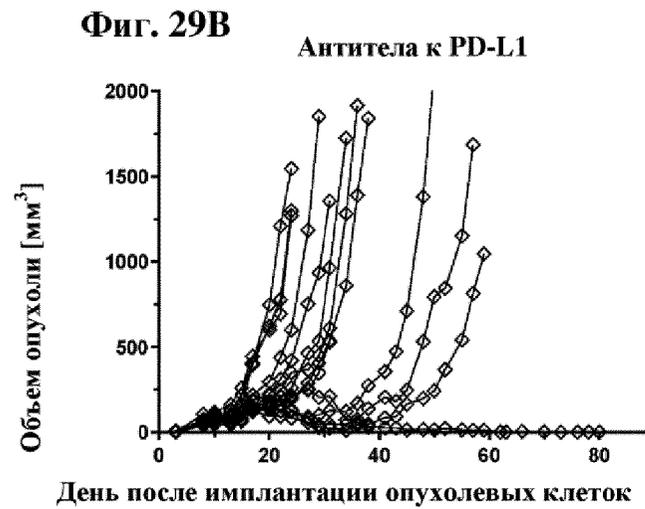
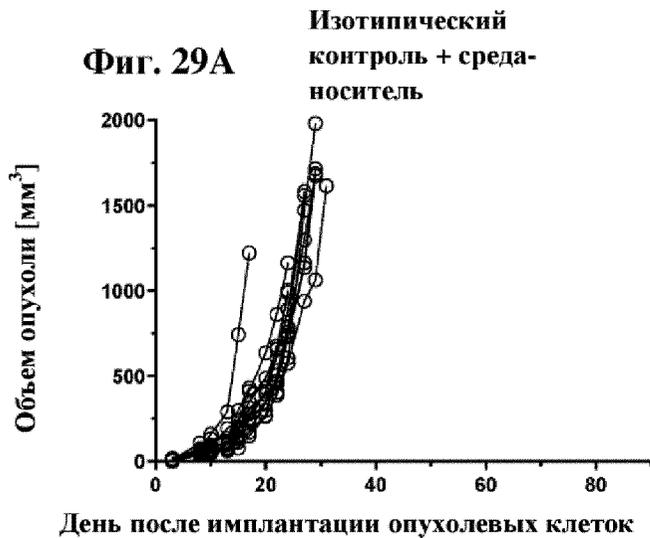




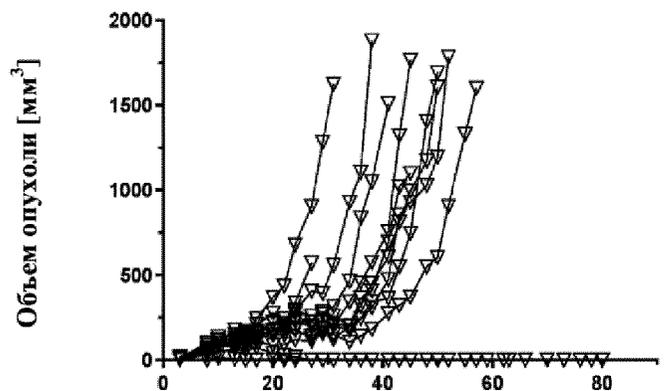
Фиг. 27



Фиг. 28

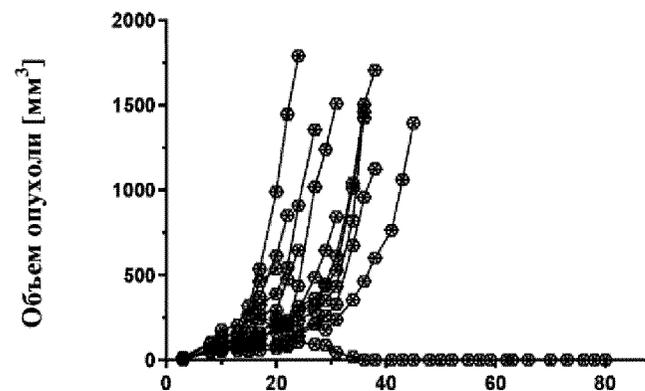


**Фиг. 29Е**  
Антитела к PD-L1 + 5FU + ОНР



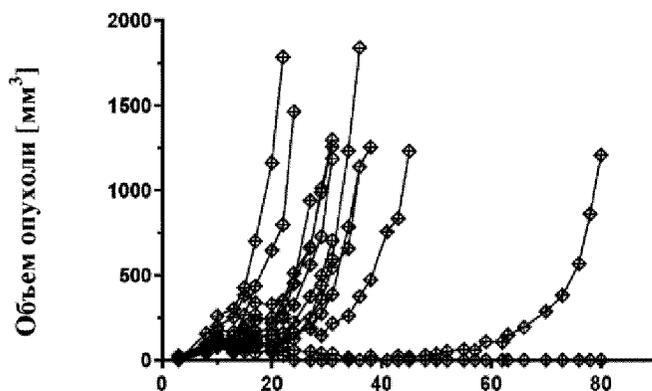
День после имплантации опухолевых клеток

**Фиг. 29F**  
Антитела к CD73 + 5FU + ОНР



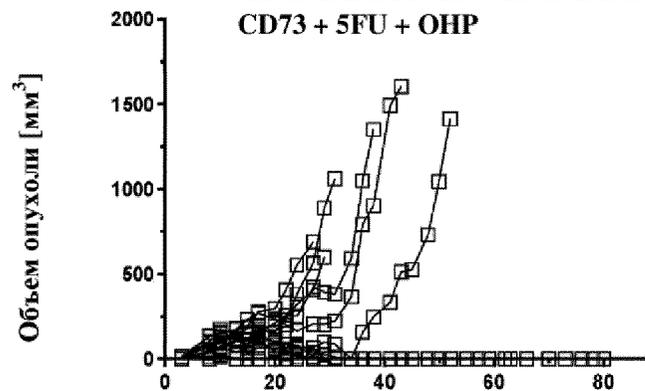
День после имплантации опухолевых клеток

**Фиг. 29G**  
Антитела к PD-L1 +  
антитела к CD73



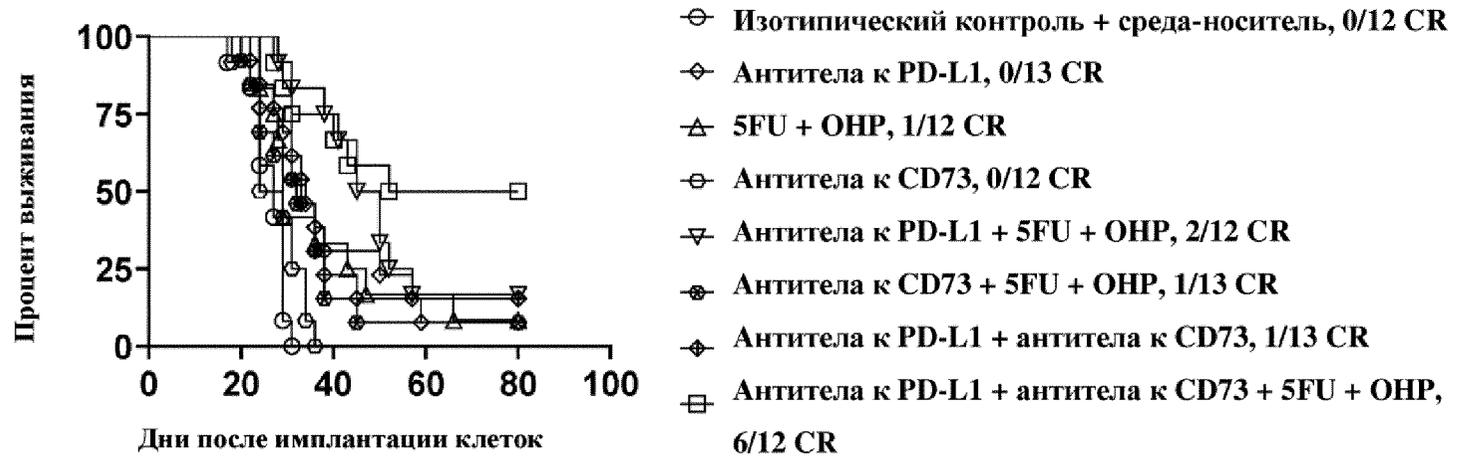
День после имплантации опухолевых клеток

**Фиг. 29H**  
Антитела к PD-L1 + антитела к  
CD73 + 5FU + ОНР

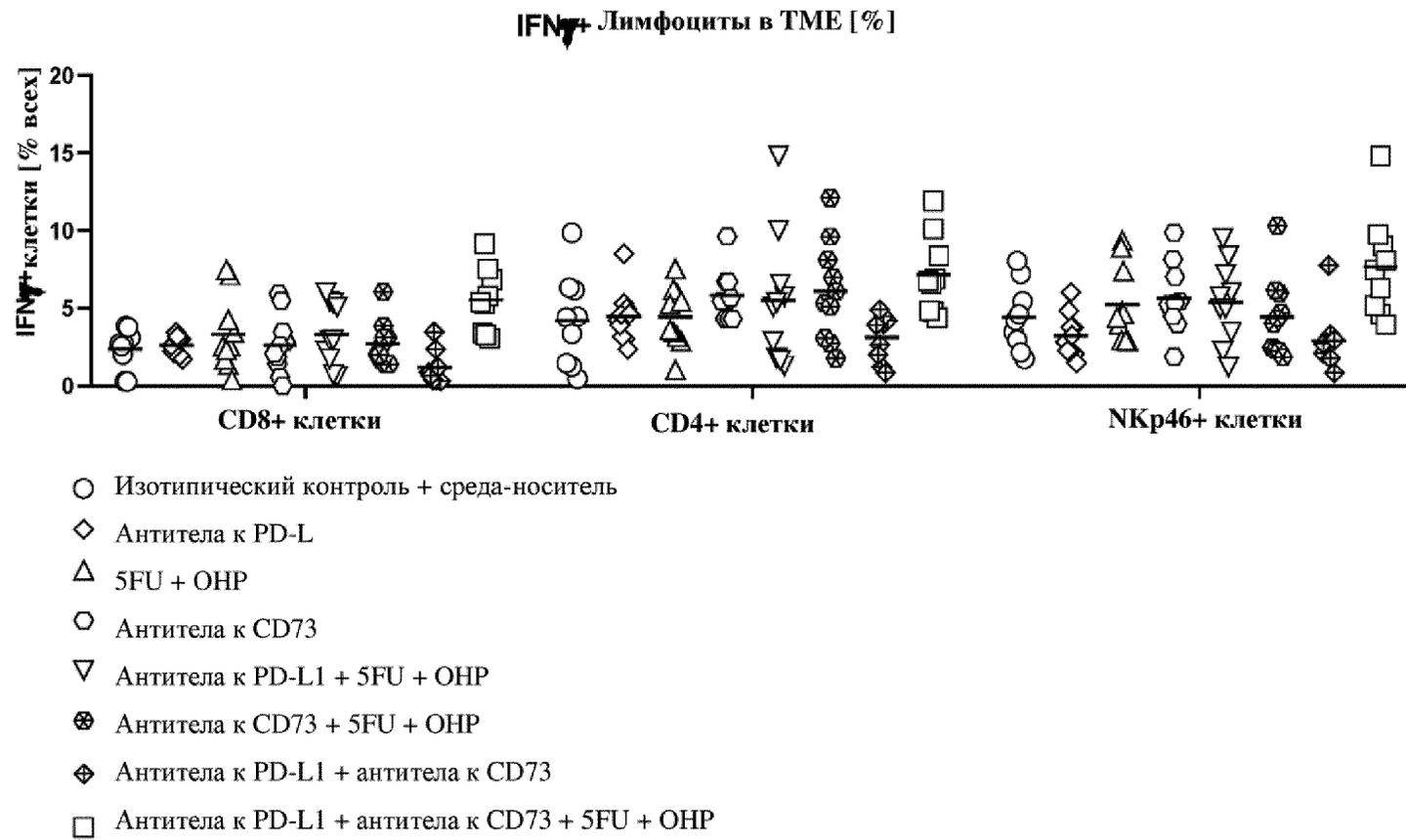


День после имплантации опухолевых клеток

Кривая Каплана-Мейера

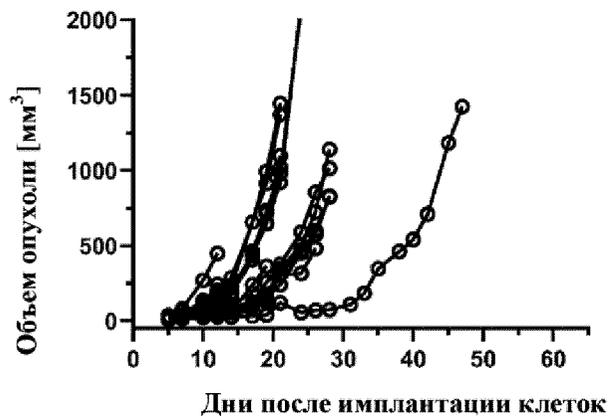


Фиг. 29I

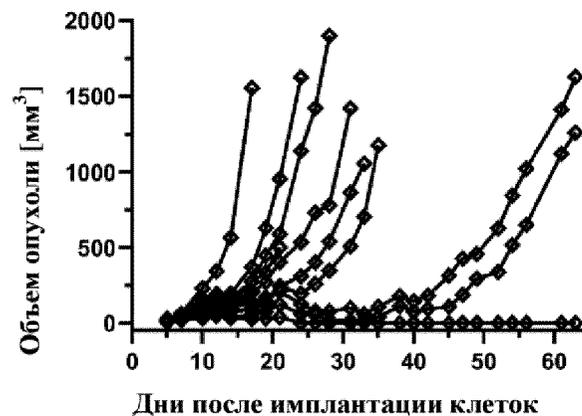


**Фиг. 30**

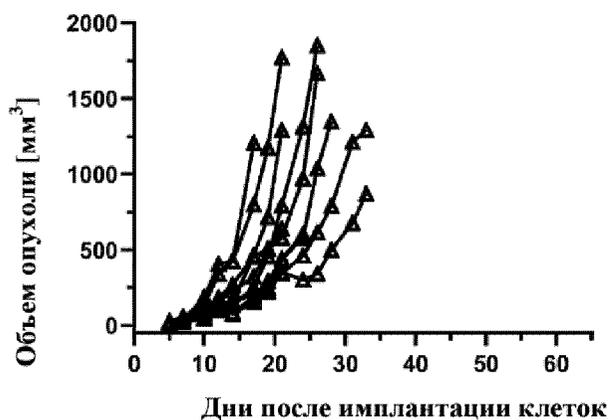
**Фиг. 31А** Изотипический контроль и среда-носитель



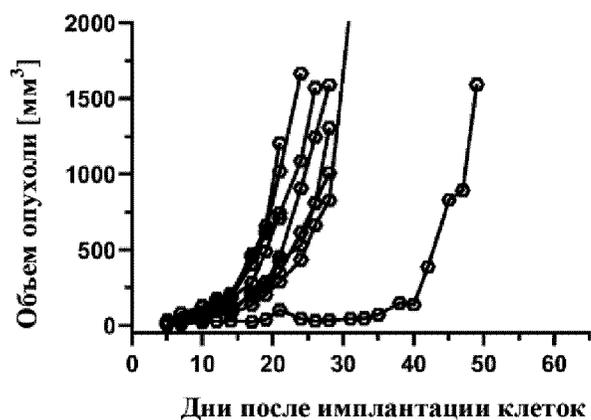
**Фиг. 31В** Антитела к PD-L1



**Фиг. 31С** Антитела к CD73

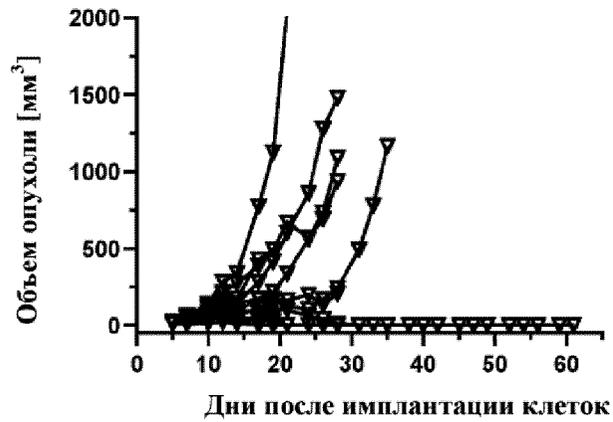


**Фиг. 31D** Доцетаксел



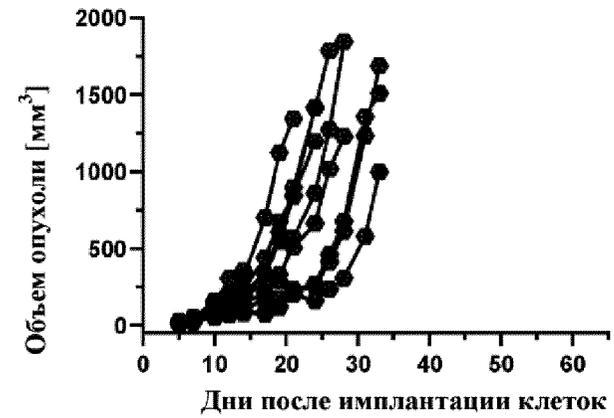
**Фиг. 31Е**

Антитела к PD-L1 + Доцетаксел



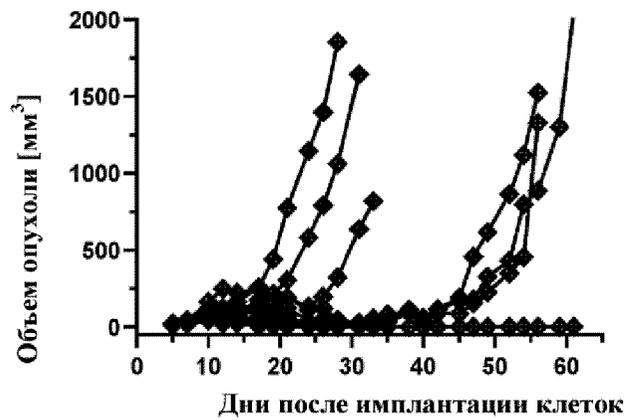
**Фиг. 31F**

Антитела к CD73 +  
Доцетаксел



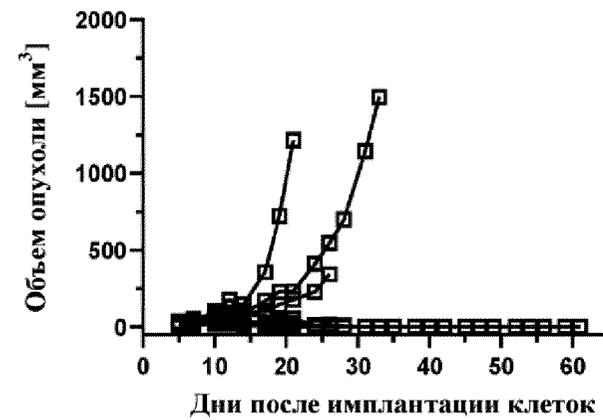
**Фиг. 31G**

Антитела к PD-L1 + антитела к CD73

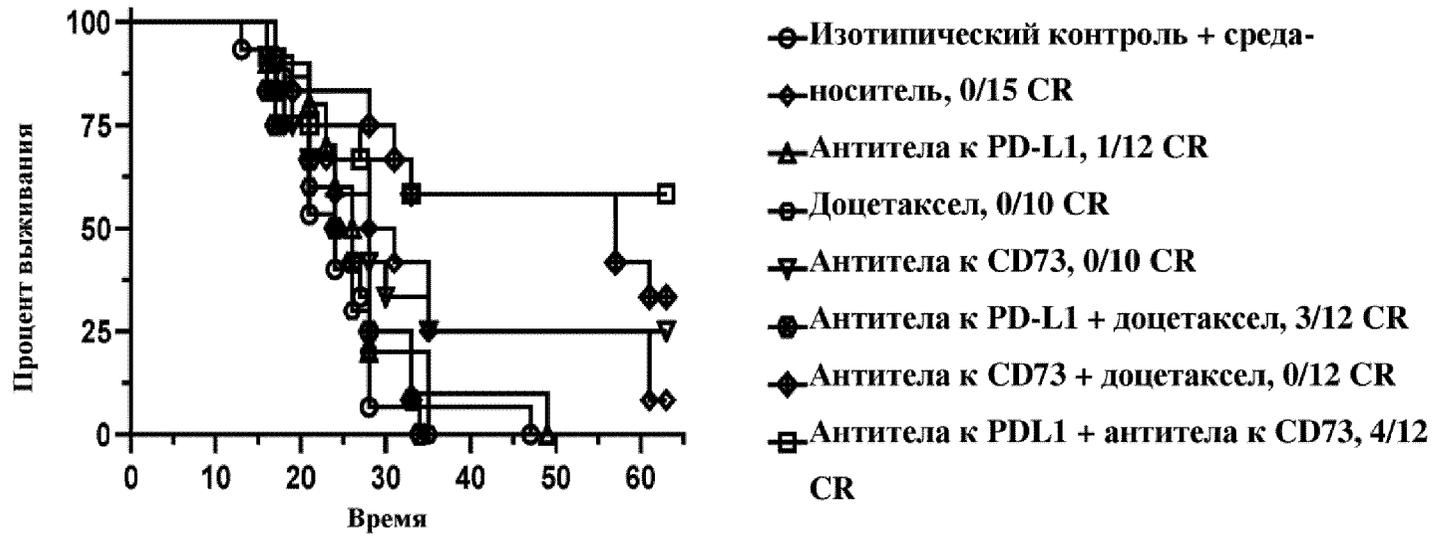


**Фиг. 31H**

Антитела к PD-L1 + антитела к CD73  
+ доцетаксел

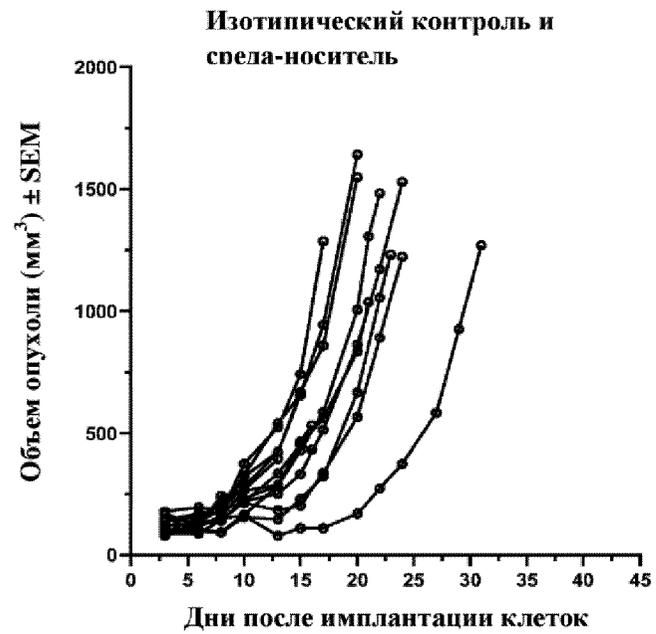


Кривая Каплана-Мейера

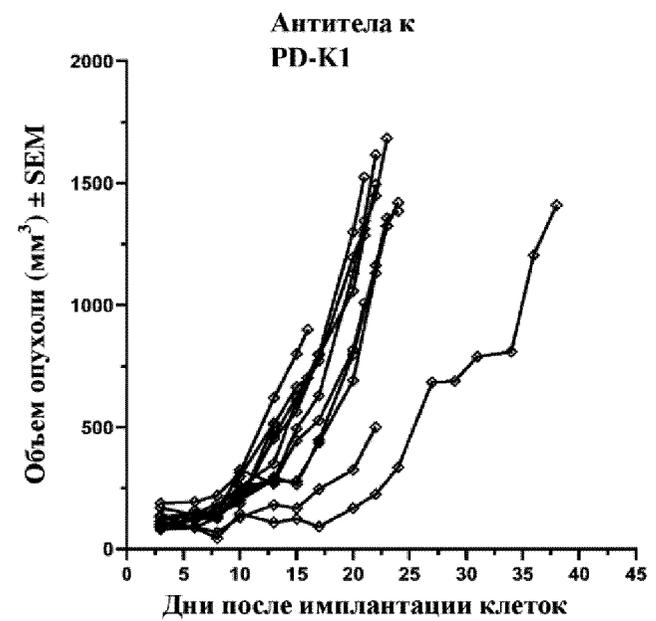


Фиг. 31I

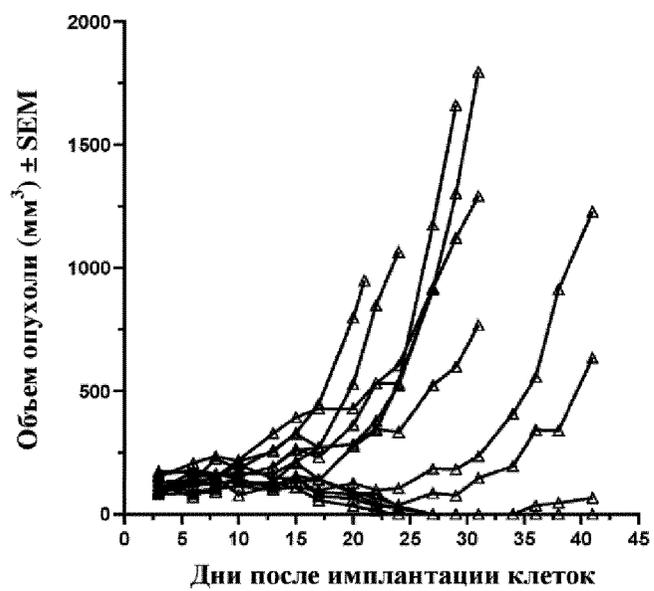
Фиг. 32А



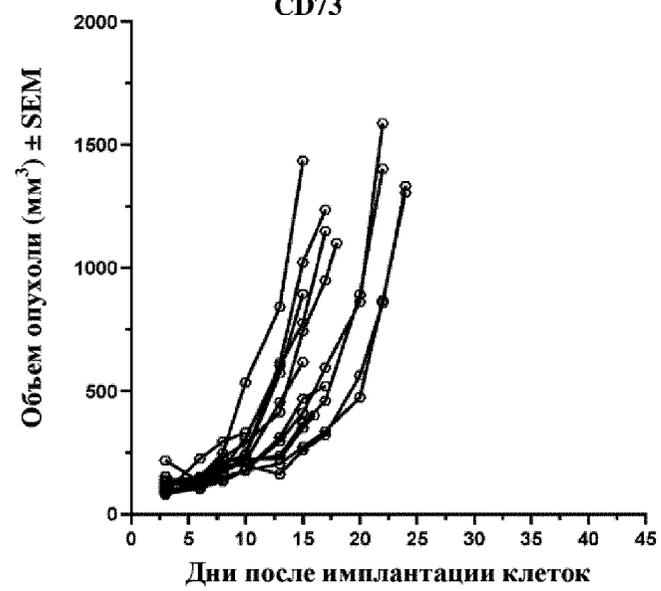
Фиг. 32В



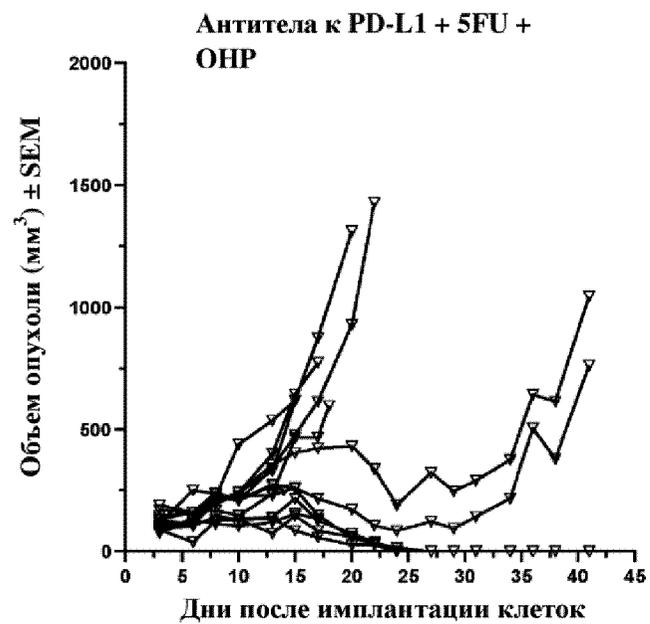
Фиг. 32С 5FU и ОНР



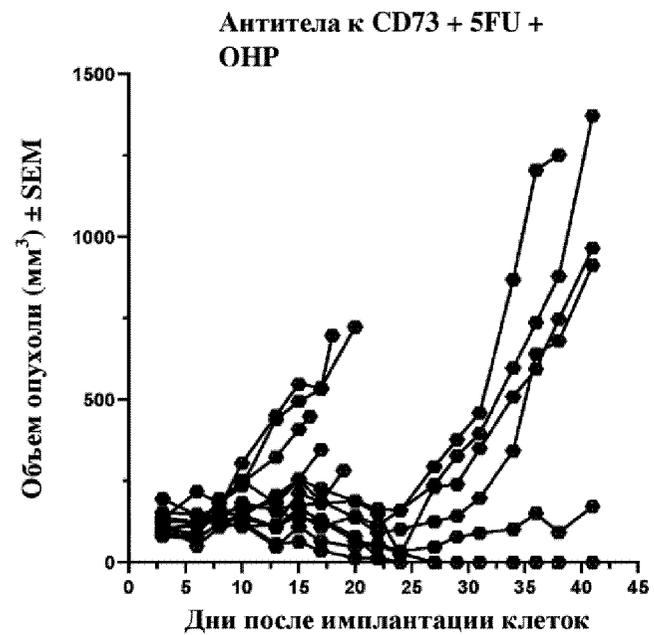
Фиг. 32D Антитела к CD73



Фиг. 32Е

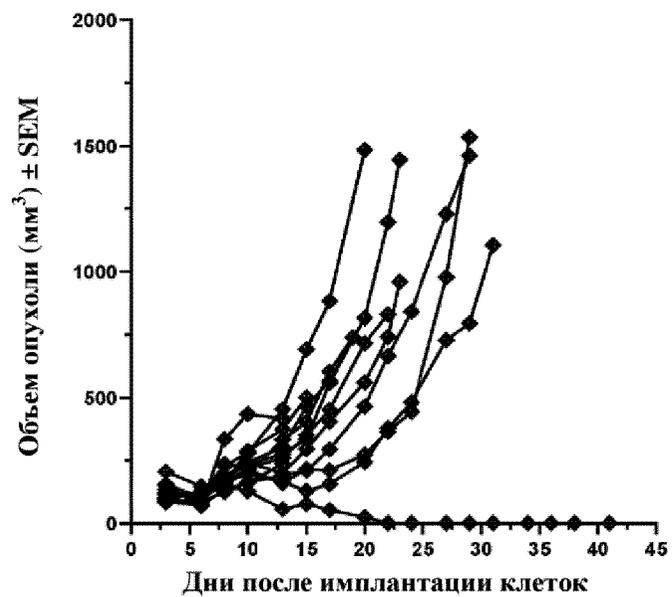


Фиг. 32F



**Фиг. 32G**

Антитела к PD-L1 + антитела к CD73



**Фиг. 32H**

Антитела к PD-L1 + антитела к CD73  
+ 5FU + ОНР

