

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290661 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.08.02

(22) Дата подачи заявки  
2020.09.04

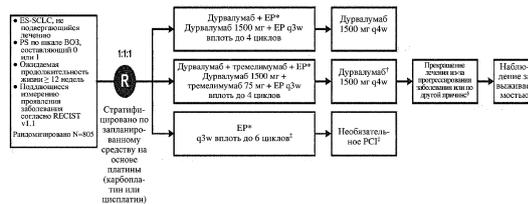
(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61K 31/136* (2006.01)  
*A61K 31/473* (2006.01)  
*A61K 31/555* (2006.01)  
*A61K 31/704* (2006.01)  
*A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61K 33/243* (2019.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/04* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)  
*C07K 16/30* (2006.01)  
*C07K 16/32* (2006.01)

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

(31) 62/896,224  
(32) 2019.09.05  
(33) US  
(86) PCT/EP2020/074714  
(87) WO 2021/043955 2021.03.11  
(71) Заявитель:  
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:  
Цзян Хайи, Хуан Ифань, Деннис  
Филлип, Шайр Нора (US), Армстронг  
Джон (GB)  
(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты способы лечения мелкоклеточного рака легкого на экстенсивной стадии (ES-SCLC) с помощью антитела, которое ингибирует активность PD1/PD-L1, в комбинации с этопозидом и терапевтическим средством на основе платины.



A1

202290661

202290661

A1

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

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого (SCLC) на обширной стадии, основанным на применении комбинации дурвалумаба и платины с этопозидом.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Рак легкого является основной причиной смерти, как среди мужчин, так и среди женщин, больных раком, и на его долю приходится приблизительно одна пятая всех смертей, обусловленных раком. Рак легкого в целом подразделяется на немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и мелкоклеточный рак легкого (SCLC), причем на долю последнего приходится 13-17% от всех диагностированных видов рака легкого, и он характеризуется быстрой пролиферацией, высокой фракцией роста и ранним развитием широкого распространения метастазов (Oronsky *et al.* What's new in SCLC? A review. *Neoplasia* 2017;19(10):842–847; Wang *et al.* Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Sci Rep* 2017; 7:1339). Менее 7% пациентов с SCLC остаются в живых спустя 5 лет после постановки диагноза (Byers *et al.* Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* 2015 1; 121(5):664–72; Wang *et al.*, 2017). SCLC на обширной стадии (ES-SCLC), в случае чего рак широко распространяется из легкого в другие части тела, составляет примерно две трети всех случаев SCLC (Oronsky *et al.*, 2017). Прогноз является неблагоприятным, поскольку лишь 6% всех пациентов с SCLC остаются в живых спустя пять лет после постановки диагноза.

[0003] На протяжении более трех десятилетий стандарт лечения (терапии первой линии) ES-SCLC заключался в 4-6 циклах введения этопозида плюс либо цисплатина, либо карбоплатина (EP) с ограниченными альтернативами (Pietanza *et al.* Small Cell Lung Cancer: Will Recent Progress Lead to Improved Outcomes? *Clin Cancer Res* 2015; 21:2244–55; Früh *et al.* Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6):vi99–105; Rudin *et al.* Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American College of Chest Physicians guideline. *J Clin Oncol* 2015 8; 33(34):4106–11; Japan Lung Cancer Society: Lung cancer practice guidelines 2018 version III. Small cell lung cancer (SCLC)). Несмотря на первоначальные показатели частоты ответа, составляющие вплоть до 78% для пациентов, получавших лечение EP (Farago *et al.* Current standards for clinical

management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7(1):69–79; Fukuoka *et al.* Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 9; 83(12):855–61), у большинства пациентов рецидив возникает в течение 6 месяцев после завершения начального лечения, а медиана общей выживаемости (ОВ) составляет примерно 10 месяцев (Farago *et al.*, 2018; Rossi *et al.* Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1692–98; Pietanza *et al.*, 2015). За пределами Японии действующим стандартом лечения в условиях терапии второй линии является топотекан (Früh *et al.*, 2013; Rudin *et al.*, 2015), который связан с неблагоприятными результатами (показатели частоты ответа составляют 5% и показатель однолетней выживаемости составляет 9% у пациентов с платино-резистентным заболеванием) (Horita *et al.* Topotecan for Relapsed Small-cell Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 1347 Patients. *Sci Rep* 2015; 5:15437), подчеркивающими в значительной степени неудовлетворенную потребность в улучшенных видах терапии первой линии.

**[0004]** В последнее время иммунотерапия, направленная на путь белка 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1), продемонстрировала клиническую активность у пациентов с ES-SCLC, в том числе в качестве терапии первой линии (Horn *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220–9). Дурвалумаб, селективное высокоаффинное моноклональное антитело IgG1 человека, которое блокирует связывание PD-L1 с PD-1 и CD80 (Stewart *et al.* Identification and characterization of durvalumab, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res* 2015; 3:1052–62), показан для лечения пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии после химиолучевой терапии на основе препаратов платины (Antonia *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919–1929; Antonia *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342–2350). На ранней стадии клинических испытаний дурвалумаб, как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным белком 4 (CTLA-4), тремелимумабом, продемонстрировал длительную клиническую активность и контролируемый профиль безопасности у пациентов с ES-SCLC, получавших предварительное лечение, в том числе с рецидивирующим или резистентным заболеванием (Cho *et al.* Safety and Clinical Activity of Durvalumab in Combination with Tremelimumab in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(15\_suppl);

abstr 8517; Goldman *et al.* Safety and Antitumor Activity of Durvalumab Monotherapy in Patients with Pretreated Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018; 36(15\_suppl; abstr 8518); Bondarenko *et al.* Preliminary Efficacy of Durvalumab plus Tremelimumab in Platinum-refractory/resistant Extensive Disease-Small Cell Lung Cancer from Cohort A of the Phase 2 BALTIC Study. Ann Oncol 2018; 29(suppl\_8):viii596-viii602 (Abstract 1665PD)).

**[0005]** Для удовлетворения значительной потребности в улучшенных вариантах терапии первой линии, в настоящем изобретении предлагаются способы, включающие введение дурвалумаба, вместе с тремелимумабом или без него, в комбинации с EP для терапии первой линии у пациентов с ES-SCLC. Как раскрыто в данном документе, такие способы обеспечивают значительный и неожиданный прогресс в терапии первой линии у пациентов с ES-SCLC.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0006]** Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения мелкоклеточного рака легкого на обширной стадии (ES-SCLC) у пациентов в качестве терапии первой линии, при этом способы включают введение антитела, которое ингибирует активность PD1/PD-L1, в комбинации с этопозидом и терапевтическим средством на основе платины и необязательно антитела, которое ингибирует CTLA-4.

**[0007]** В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью а) антитела к PD-L1 человека и б) этопозида и терапевтического средства на основе платины (EP). В одном варианте осуществления первого аспекта терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин. В другом варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека содержит CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В одном варианте

осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. В другом варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления первого аспекта способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека. В варианте осуществления согласно первому аспекту внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.

**[0008]** В одном варианте осуществления первого аспекта способ дополнительно включает введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов введения Q3W.

**[0009]** В варианте осуществления первого аспекта способ дополнительно включает введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелидумаб. В другом варианте осуществления тремелидумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг, или в дозе, составляющей 1 мг/кг.

**[00010]** В другом варианте осуществления первого аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение пациенту профилактического краниального облучения.

**[00011]** В другом варианте осуществления первого аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>) или ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>).

**[00012]** В другом варианте осуществления первого аспекта PFS увеличивается на по меньшей мере приблизительно пять месяцев по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.

**[00013]** Во втором аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления общей выживаемости (ОВ) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью а) антитела к PD-L1 человека и б) этопозиды и терапевтического средства на основе платины (EP). В одном варианте осуществления второго аспекта терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин. В другом варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека содержит вариабельный домен легкой цепи,

содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека содержит CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. В другом варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления второго аспекта способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека. В варианте осуществления согласно второму аспекту внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.

**[00014]** В одном варианте осуществления второго аспекта способ дополнительно включает введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов Q3W.

**[00015]** В варианте осуществления второго аспекта способ дополнительно включает введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелидумаб. В другом варианте осуществления тремелидумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг, или в дозе, составляющей 1 мг/кг.

**[00016]** В другом варианте осуществления второго аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение пациенту профилактического краниального облучения.

**[00017]** В другом варианте осуществления второго аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>) или ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>).

**[00018]** В другом варианте осуществления второго аспекта OS продлевается на по меньшей мере приблизительно три месяца по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.

**[00019]** В третьем аспекте настоящее изобретение предусматривает способ увеличения общей частоты ответа (ORR) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью а) антитела к PD-L1 человека и б) этопозида и терапевтического средства на основе платины (EP). В одном варианте осуществления третьего аспекта терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин. В другом варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека содержит CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. В другом варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления третьего аспекта способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека. В варианте осуществления согласно третьему аспекту внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозида, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.

**[00020]** В одном варианте осуществления третьего аспекта способ дополнительно включает введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов введения Q3W.

**[00021]** В варианте осуществления третьего аспекта способ дополнительно включает введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелимумаб. В другом

варианте осуществления тремелидумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг, или в дозе, составляющей 1 мг/кг.

[00022] В другом варианте осуществления третьего аспекта или в иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение пациенту профилактического краниального облучения.

[00023] В другом варианте осуществления третьего аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA®) или ниволумаб (OPDIVO®).

[00024] В другом варианте осуществления третьего аспекта ORR увеличивается на по меньшей мере 10% по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.

[00025] В четвертом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения ES-SCLC у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту дурвалумаба и EP, при этом дурвалумаб и EP вводят в качестве терапии первой линии, и необязательно введение пациенту тремелидумаба.

[00026] В некоторых вариантах осуществления любого из предыдущих аспектов или их вариантов осуществления у пациента могут экспрессироваться гены (т. е. может иметься фенотип), ассоциированные с терапевтическим ответом на терапию, включающую применение антитела к PD-1 человека. В некоторых аспектах пациент является (+) по PD-L1. В других аспектах пациент является (-) по PD-L1. В некоторых аспектах пациент является (+) по мутации EGFR. В других аспектах пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип. В некоторых аспектах у пациента может экспрессироваться любая комбинация фенотипов PD-L1 и мутации EGFR.

[00027] Другие признаки, аспекты, варианты осуществления и преимущества, предусмотренные в настоящем изобретении, будут очевидны из подробного описания, приведенного ниже.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[00028] На **ФИГ. 1** показана схема исследования по настоящему изобретению. \*EP состоит из 80–100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды и либо карбоплатина, соответствующего площади под кривой, составляющей 5–6, либо цисплатина, 75–80 мг/м<sup>2</sup>. †Пациенты получали дополнительную дозу тремелидумаба после EP. ‡Пациенты могли получить дополнительные 2 цикла EP (всего не более 6 циклов) в контрольной группе, а также PCI. §Лечение пациентов продолжали до подтверждения прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, признаков нового PNS или ухудшения имеющегося PNS,

беременности или намерения забеременеть, начала альтернативной противораковой терапии, включая другое исследуемое средство, несоблюдения режима лечения или отзыва согласия. Пациенты во всех группах, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в соответствии с RECIST v1.1 (неподтвержденное и подтвержденное), которые продолжали получать пользу от назначенного им лечения и которые соответствовали критериям лечения в условиях прогрессирующего заболевания, могли продолжать получать назначенное им лечение до тех пор, пока оно считалось приносящим клиническую пользу. Такое лечение включало EP; однако применение EP было ограничено максимум 4 циклами для пациентов в группах иммунотерапии и максимум 6 циклами для пациентов в контрольной группе. AUC – площадь под кривой; CT – химиотерапия; ES-SCLC – мелкоклеточный рак легкого на экстенсивной стадии; EP – платина с этопозидом; PCI – профилактическое краниальное облучение; PD – прогрессирующее заболевание; PNS – паранеопластический синдром; PS – общее состояние; q3w – один раз в 3 недели; q4w – один раз в 4 недели; RECIST – критерии оценки ответа при солидных опухолях; ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения.

**[00029]** На **ФИГ. 2** показана иерархическая процедура множественного тестирования со стратегией контроля доступа, которую использовали для контроля ошибки I рода при 5% уровне значимости двустороннего критерия в настоящем изобретении. Гипотезы должны были быть проверены с применением процедуры множественного тестирования вместе со стратегией вычитания-восстановления уровня значимости (Burman *et al.* A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. *Stat Med* 2009;28:739–61). Такую стратегию применяли для тестирования двух первичных анализов OS и двух вторичных анализов PFS. Таким образом, PFS можно было тестировать в рамках процедуры множественного тестирования только в том случае, если оба первичных анализа OS достигли уровня значимости. Общий альфа-уровень в 5% распределялся между первичными конечными точками: альфа-уровень 4% относился к анализу OS для комбинации дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP, а альфа-уровень 1% относился к анализу OS для комбинации дурвалумаб плюс тремелимуаб плюс EP по сравнению с EP. EP – платина с этопозидом; H – гипотеза; ИТТ – назначенное лечение; OS – общая выживаемость; PFS – выживаемость без прогрессирования.

**[00030]** На **ФИГ. 3** показана общая выживаемость в популяции с назначенным лечением. (3А) График Каплана-Мейера для комбинации дурвалумаб плюс тремелимуаб плюс EP по сравнению с EP; (3В) график Каплана-Мейера для комбинации дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP; (3С) анализ подгрупп для комбинации дурвалумаб плюс EP

по сравнению с EP. CI – доверительный интервал; EP – платина с этопозидом; OS – общая выживаемость; PFS – выживаемость без прогрессирования.

**[00031]** На **ФИГ. 4** показана выживаемость без прогрессирования и продолжительность ответа в популяции с назначенным лечением. (4A) График Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания для комбинации дурвалумаб плюс тремелимумаб плюс EP по сравнению с EP; (4B) график Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания для комбинации дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP; (4C) график Каплана-Мейера продолжительности ответа на комбинацию дурвалумаб плюс тремелимумаб плюс EP по сравнению с EP; (4D) график Каплана-Мейера продолжительности ответа на комбинацию дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP.

**[00032]** На **ФИГ. 5** показано наилучшее изменение размера целевого очага, выраженное в процентах, по сравнению с исходным уровнем. (5A) Дурвалумаб плюс тремелимумаб плюс EP по сравнению с EP. (5B) Дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP.

**[00033]** На **ФИГ. 6** показан подтвержденный объективный ответ. На **ФИГ. 6A** показана общая частота ответов согласно RECIST v1.1. На **ФИГ. 6B** показана продолжительность ответа (DoR). OR – соотношение шансов. Д+EP – дурвалумаб и EP (этопозид и карбоплатин или цисплатин).

**[00034]**

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[00035]** Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

**[00036]** Следующие литературные источники обеспечивают специалиста в данной области общим определением многих терминов, используемых в настоящем изобретении: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иначе.

**[00037]** В настоящем изобретении термины "содержит", "содержащий", "вмещающий", "имеющий" и т. п. могут иметь значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и могут означать "включает", "включающий" и т. п. Термин "состоящий фактически из" или "состоит фактически" также имеет значение,

приписываемое ему в патентном законодательстве США, при этом данный термин является открытым, допускающим наличие не только того, что упоминается, при условии, что основные или новые характеристики того, что упоминается, не изменяются благодаря наличию не только того, что упоминается, но исключает аспекты из предшествующего уровня техники.

**[00038]** Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "или" понимают как включающий. Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемые в данном документе формы единственного числа понимают как означающие единственное или множественное число.

**[00039]** Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "приблизительно" понимают как нахождение в пределах диапазона допустимой погрешности для данной области техники, например, в пределах 2 стандартных отклонений среднего. Термин "приблизительно" можно понимать как относящийся к нахождению в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% или 0,01% от указанного значения. Если иное не очевидно из контекста, все числовые значения, представленные в данном документе, модифицированы с помощью термина "приблизительно".

**[00040]** Изложение перечня химических групп в любом определении переменной в данном документе включает определения такой переменной в качестве любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Изложение аспекта переменной или аспекта в данном документе включает такой аспект в качестве любого отдельного аспекта или в комбинации с любыми другими аспектами или их частями.

**[00041]** Любые композиции или способы, предусмотренные в данном документе, можно использовать в комбинации с одной или несколькими из любых других композиций и способов, предусмотренных в данном документе.

**[00042]** Диапазоны, предусмотренные в данном документе, понимают как сокращенную запись всех значений в пределах данного диапазона. Например, диапазон от 1 до 50 понимают как включающий любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, и 50.

**[00043]** Под "антителом к PD-L1" подразумевается антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые избирательно связывают полипептид PD-L1. Иллюстративные антитела к PD-L1 описаны, например, в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых аспектах дурвалумаб, авелумаб и атезолизумаб представляют собой иллюстративное

антитело к PD-L1. В дополнительных аспектах дурвалумаб представляет собой иллюстративное антитело к PD-L1.

**[00044]** Термин "дурвалумаб", используемый в данном документе, относится к антителу, которое избирательно связывает PD-L1 и блокирует связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и CD80, как описано в патенте США № 9493565 (упоминается как "2.14H9OPT"), 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). Дурвалумаб может ослаблять PD-L1-опосредованное подавление активации человеческих Т-клеток *in vitro* и подавлять рост опухоли в ксенотрансплантатной модели посредством Т-клеточно-зависимого механизма.

**[00045]** Под "антителом к PD-1" подразумевается антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые избирательно связывают полипептид PD-1. В некоторых аспектах ниволумаб или пембролизумаб представляют собой иллюстративное антитело к PD-1.

**[00046]** Термин "тремелидумаб", используемый в данном документе, относится к антителу, которое избирательно связывает полипептид CTLA-4, как описано в патенте США № 8491895 (упоминается как клон 11.2.1), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Тремелидумаб специфичен в отношении CTLA-4 человека и не имеет перекрестной реактивности с родственными белками человека. Тремелидумаб блокирует ингибирующий эффект CTLA-4 и, следовательно, усиливает активацию Т-клеток. Тремелидумаб демонстрирует минимальное специфическое связывание с Fc-рецепторами, не индуцирует активность, проявляющуюся в виде антителозависимой опосредованной естественными клетками-киллерами (NK) цитотоксичности (ADCC), и не передает ингибирующие сигналы после агрегации при связывании на планшете.

**[00047]** "Полный ответ" (CR) относится к исчезновению всех очагов, независимо от того, поддаются они измерению или нет, и отсутствию новых очагов. Подтверждение можно получить с помощью повторной последующей оценки не ранее чем через четыре недели после даты первого документального подтверждения. Новые не поддающиеся измерению очаги исключают CR.

**[00048]** "Частичный ответ" (PR) относится к уменьшению опухолевой массы на 2–50% по сравнению с исходным уровнем. Подтверждение можно получить с помощью

последующей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после даты первого документального подтверждения.

**[00049]** "Прогрессирование заболевания" (PD) относится к увеличению опухолевой массы на 2–25% по сравнению с минимальной зарегистрированной (наиболее низким уровнем). Подтверждение можно получить с помощью последующей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после даты первого документального подтверждения. Новые не поддающиеся измерению очаги не определяют PD.

**[00050]** "Стабилизация заболевания" (SD) относится к случаю несоответствия критериям CR, PR или PD. SD указывает на то, что не может быть установлено уменьшение опухолевой нагрузки на 50% по сравнению с исходным уровнем и не может быть установлено увеличение на 25% по сравнению с наиболее низким уровнем.

**[00051]** Упомянутый в данном документе термин "PD-L1" может относиться к полипептидным или полинуклеотидным последовательностям или их фрагментам, характеризующимся по меньшей мере приблизительно 85%, 95% или 100% идентичностью последовательности по отношению к последовательностям PD-L1. PD-L1 также упоминается в уровне техники как B7-H1. В некоторых аспектах полипептид PD-L1 или его фрагмент характеризуется по меньшей мере приблизительно 85%, 95% или 100% идентичностью последовательности по отношению к последовательности с № доступа в NCBI NP\_001254635 и обладает активностью связывания с PD-1 и CD80.

**[00052]** Последовательность полипептида PD-L1 (№ доступа в NCBI NP\_001254635; SEQ ID NO: 9):

```
1 MRIFAVFIFM TYWHLLNAPY NKINQRILVV DPVTSEHELT CQAEGYPKAE VIWTSDDHQV
61 LSGKTTTTNS KREEKLFNVT STLRINTTTN EIFYCTFRRL DPEENHTAEL VIPELPLAHP
121 PNERTHLVIL GAILLCLGVA LTFIFRLRKG RMDVKKCGI QDTNSKKQSD THLEET
```

**[00053]** В некоторых аспектах "молекула нуклеиновой кислоты PD-L1" содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид PD-L1. Иллюстративная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей PD-L1, представлена под № доступа в NCBI NM\_001267706.

**[00054]** Последовательность нуклеиновой кислоты PD-L1 (№ доступа в NCBI NM\_001267706, мРНК; SEQ ID NO: 10):

```
1 ggcgcgaacgc tgagcagctg gcgcgtcccg cgcggcccca gttctgcgca gcttcccag
61 gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcagggcatt ccagaaagat gaggatattt
121 gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgctgaacg cccatacaa caaatcaac
181 caaagaattt tggttgtgga tccagtcacc tctgaacatg aactgacatg tcaggctgag
241 ggctacccca aggccgaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtcct gagtggtgtaag
```

301 accaccacca ccaattccaa gagagaggag aagcttttca atgtgaccag cacactgaga  
 361 atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcactttta ggagattaga tcctgaggaa  
 421 aaccatacag ctgaattggt catcccagaa ctacctctgg cacatcctcc aatgaaagg  
 481 actcacttgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcatc  
 541 ttccgtttaa gaaaagggag aatgatggat gtgaaaaaat gtggcatcca agatacaaac  
 601 tcaaagaagc aaagtgatac acatttggag gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat  
 661 cttcaagcag ggattctcaa cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga  
 721 ggaaggaatg ggcccgtggg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggccca agcactgaaa  
 781 atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaaa cagggagcct  
 841 ggagggagac cttgatactt tcaaatgcct gaggggctca tcgacgcctg tgacagggag  
 901 aaaggatact tctgaacaag gagcctccaa gcaaatcatc cattgctcat cctaggaaga  
 961 cgggttgaga atccctaatt tgagggctcag ttctctcaga agtgcccttt gcctccactc  
 1021 aatgcctcaa tttgttttct gcatgactga gagtctcagt gttggaacgg gacagtatth  
 1081 atgtatgagt ttttcttatt tattttgagt ctgtgaggtc ttcttgtcat gtgagtgtgg  
 1141 ttgtgaatga tttcttttga agatataattg tagtagatgt tacaattttg tcgcaaaact  
 1201 aaacttgctg cttaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtatth gtaaggtgct  
 1261 tgggtctcctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca  
 1321 taggatgtca cttttattha accattaat actctggttg acctaattctt attctcagac  
 1381 ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgttccatt taaatatcag ctttacaatt atgtggtagc  
 1441 ctacacacat aatctcattt catcgtctga accaccctgt tgtgataacc actattatth  
 1501 taccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgcccacac cagtaaatag  
 1561 cagacctcag actgccaccc actgtccttt tataatacaa ttacagcta tattttactt  
 1621 taagcaattc ttttattcaa aaaccattta ttaagtgcc ttgcaatata aatcgtctgtg  
 1681 ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaaagtacc tgtcctcaag gagctcatag  
 1741 tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata  
 1801 aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg  
 1861 gtctgggacg gttggatata cttaaaccatc ttaataatca gagtaattht catttacaaa  
 1921 gagaggtcgg tacttaaaat aaccctgaaa aataaactg gaattccttt tctagcatta  
 1981 tattttattc tgatttgcct ttgccatata atctaattgct tgtttatata gtgtctggta  
 2041 ttgttttaaca gttctgtctt ttctatthaa atgccactaa atthttaaatt catacctthc  
 2101 catgattcaa aattcaaaaag atcccatggg agatggttgg aaaatctcca cttcatcctc  
 2161 caagccattc aagtttctct tccagaagca actgctactg cttttcattc atatgttctt  
 2221 ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg ttaaaagcac gtatthttaa aatthttht  
 2281 ctaaatagta acacattgta tgtctgctgt gtactthtct atthtthattt atthttagtgt  
 2341 ttcttatata gcagatggaa tgaatttgaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt  
 2401 tgtttctaaag ttatctthcc catagcttht cattatctth catatgatcc agtatatgth  
 2461 aaatatgtcc tacatataca tttagacaac caccatttgt taagtatthg ctctaggaca  
 2521 gagtttggat ttgtttatgt ttgctcaaaa ggagaccatc gggctctcca gggtgactg  
 2581 agtcaatcta gtcctaaaaa gcaatcttat tattaactct gtatgacaga atcatgtctg  
 2641 gaactthtgt tttctgctth ctgtcaagta taaacttcac tttgatgctg tacttgcaaa  
 2701 atcacattth ctttctggaa atccggcag tgtaccttga ctgctagcta ccctgtgcca  
 2761 gaaaagcctc attcgttgtg cttgaacctc tgaatgccac cagctgtcat cactacacag

```

2821 ccctcctaag aggccttctg gaggtttcga gattcagatg ccctgggaga tcccagagtt
2881 tcctttccct cttggccata ttctggtgtc aatgacaagg agtaccttgg ctttgccaca
2941 tgtcaaggct gaagaaacag tgtctccaac agagctcctt gtgttatctg tttgtacatg
3001 tgcatttgta cagtaattgg tgtgacagtg ttctttgtgt gaattacagg caagaattgt
3061 ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttggtgt
3121 gttggatttg taaggcactt tatccctttt gtctcatggt tcatcgtaaa tggcataggc
3181 agagatgata cctaattctg catttgattg tcactttttg tacctgcatt aatttaataa
3241 aatattctta tttattttgt tacttggtac accagcatgt ccattttctt gtttattttg
3301 tgtttaataa aatgttcagt ttaacatccc agtggagaaa gttaaaaaa

```

**[00055]** Белок 1 запрограммированной гибели клеток ("PD-1") представляет собой мембранный белок I типа размером примерно 31 кДа, являющийся представителем обширного семейства регуляторов Т-клеток CD28/CTLA4 (см. Ishida, Y. et al. (1992) "Induced Expression Of PD-1, A Novel Member Of The Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death," *EMBO J.* 11: 3887-3895). PD-1 экспрессируется на активированных Т-клетках, В-клетках и моноцитах (Agata *et al.* (1996) "Expression Of The PD-1 Antigen On The Surface Of Stimulated Mouse T And B Lymphocytes," *Int. Immunol.* 8(5):765-772; Yamazaki *et al.* (2002) "Expression Of Programmed Death 1 Ligands By Murine T Cells And APC," *J. Immunol.* 169:5538-5545) и на низких уровнях в естественных Т-клетках-киллерах (NK) (Nishimura, H. *et al.* (2000) "Facilitation of Beta Selection and Modification of Positive Selection in the Thymus of PD-1-Deficient Mice," *J. Exp. Med.* 191: 891-898; Martin-Orozco *et al.* (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," *Semin. Cancer Biol.* 17(4):288-298). PD-1 представляет собой рецептор, ответственный за супрессию иммунной системы после активации посредством связывания PD-L1 или PD-L2 (Martin-Orozco, N. *et al.* (2007) "Inhibitory Costimulation and Anti-Tumor Immunity," *Semin. Cancer Biol.* 17(4):288-298), и функционирует в качестве индуктора гибели клеток (Ishida, Y. et al. (1992) "Induced Expression of PD-1, A Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death", *EMBO J.* 11: 3887-3895; Subudhi, S.K. et al. (2005) "The Balance Of Immune Responses: Costimulation Verse Coinhibition", *J. Molec. Med.* 83: 193-202) (Lazar-Molnar, E. et al. (2008) "Crystal Structure of the Complex Between Programmed Death-1 (PD-1) And Its Ligand PD-L2," *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 105(30): 10483-10488). Этот процесс используется во многих опухолях посредством сверхэкспрессии PD-L1, что приводит к подавлению иммунного ответа.

**[00056]** PD-1 является хорошо валидированной мишенью для иммуноопосредованной терапии в онкологии с положительными результатами клинических испытаний при лечении, среди прочего, меланомы и форм немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

Антагонистическое ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 увеличивает активацию Т-клеток, повышая степень распознавания и элиминации опухолевых клеток иммунной системой хозяина. Было предложено применение антител к PD-1 для лечения инфекций и опухолей и положительного модулирования адаптивного иммунного ответа.

**[00057]** Термин "антитело", используемый в настоящем изобретении, относится к иммуноглобулину или его фрагменту или производному и охватывает любой полипептид, содержащий антигенсвязывающий участок, независимо от того, получен ли он *in vitro* или *in vivo*. Данный термин включает без ограничения поликлональные, моноклональные, моноспецифические, полиспецифические, неспецифические, гуманизированные, одноцепочечные, химерные, синтетические, рекомбинантные, гибридные, мутированные и привитые антитела. Для целей настоящего изобретения термин "антитело", если он в других случаях не модифицирован термином "интактное", как в случае "интактных антител", также включает фрагменты антител, такие как Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, Fd, dAb и другие фрагменты антител, которые сохраняют антигенсвязывающую функцию, т. е. способность специфично связывать PD-L1. Как правило, такие фрагменты будут содержать антигенсвязывающий домен.

**[00058]** Термины "антигенсвязывающий домен", "антигенсвязывающий фрагмент" и "связывающий фрагмент" относятся к части молекулы антитела, которая содержит аминокислоты, отвечающие за специфичное связывание между антителом и антигеном. В тех случаях, когда антиген является крупным, антигенсвязывающий домен может связываться только с частью антигена. Часть молекулы антигена, которая отвечает за специфичные взаимодействия с антигенсвязывающим доменом, называется "эпитопом" или "антигенной детерминантой". Антигенсвязывающий домен обычно содержит переменную область легкой цепи антитела (VL) и переменную область тяжелой цепи антитела (VH), однако он не обязательно должен содержать их обе. Например, так называемый Fd-фрагмент антитела состоит только из V<sub>H</sub>-домена, однако по-прежнему сохраняет некоторую антигенсвязывающую функцию интактного антитела.

**[00059]** Связывающие фрагменты антитела получают с помощью методов рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных антител. Связывающие фрагменты включают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv и одноцепочечные антитела. Понимают, что у антитела, отличного от "биспецифического" или "бифункционального" антитела, все из его связывающих участков являются идентичными. Расщепление антител ферментом папаином приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, известных также как "Fab"-фрагменты, и "Fc"-фрагмента, не обладающего антигенсвязывающей активностью, но обладающего

способностью к кристаллизации. Расщепление антител ферментом пепсином приводит к образованию F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента, в котором два плеча молекулы антитела остаются соединенными и содержат два антигенсвязывающих участка. F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент обладает способностью к перекрестному связыванию антигена. При использовании в данном документе "Fv" относится к минимальному фрагменту антитела, в котором сохраняются как антигенраспознающий, так и антигенсвязывающий участки. При использовании в данном документе "Fab" относится к фрагменту антитела, который содержит константный домен легкой цепи и CH1-домен тяжелой цепи.

**[00060]** Термин "mAb" относится к моноклональному антителу. Антитела по настоящему изобретению включают без ограничений полные нативные антитела, биспецифические антитела; химерные антитела; Fab, Fab', одноцепочечные фрагменты на основе V-областей (scFv), слитые полипептиды и нестандартные антитела.

**[00061]** Термины "выделенный", "очищенный" или "биологически чистый" относятся к материалу, который в различной степени не содержит компоненты, обычно сопутствующие ему, как обнаруживается в его нативном состоянии. "Выделение" означает степень отделения от источника происхождения или окружения. "Очистка" означает степень отделения, более высокую, чем при выделении. "Очищенный" или "биологически чистый" белок в достаточной мере не содержит другие материалы, так что какие-либо примеси существенно не влияют на биологические свойства белка и не вызывают другие неблагоприятные последствия.

**[00062]** Под "специфично связывающимся" подразумевается соединение (например, антитело), которое распознает молекулу (например, полипептид) и связывается с ней, но которое практически не распознает другие молекулы и не связывается с ними в образце, например, в биологическом образце. Например, две молекулы, которые специфично связываются, образуют комплекс, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Специфичное связывание характеризуется высокой аффинностью и емкостью от низкой до умеренной в отличие от неспецифичного связывания, которое обычно характеризуется низкой аффинностью и емкостью от умеренной до высокой. Как правило, связывание считается специфичным, если константа аффинности  $K_A$  превышает  $10^6 \text{ M}^{-1}$  или, более предпочтительно, превышает  $10^8 \text{ M}^{-1}$ . При необходимости неспецифичное связывание можно уменьшить без существенного влияния на специфичное связывание путем изменения условий связывания. Соответствующие условия связывания, такие как концентрация антител, ионная сила раствора, температура, допустимое время связывания, концентрация блокирующего средства (например,

сывороточного альбумина, казеина молока) и т. д., могут быть оптимизированы специалистом в данной области с применением обычных методик.

**[00063]** Обычно используемые в данном документе термины "лечить", "проводить лечение", "лечение" и т. п. относятся к снижению, уменьшению интенсивности или замедлению прогрессирования нарушения или заболевания и/или симптомов, ассоциированных с нарушением или заболеванием. Будет понятно, что при осуществлении лечения нарушения, заболевания или состояния не требуется, чтобы такое нарушение, заболевание или состояние или ассоциированные с ними симптомы полностью устранялись, хоть это и не исключается. В конкретных аспектах и аспектах, относящихся к NSCLC, "лечить", "проводить лечение", "лечение" может относиться к достижению любой из первичных или вторичных конечных точек клинического исследования или их комбинации.

**[00064]** Последовательности

**[00065]** Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 1.

**[00066]** Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 2.

**[00067]** Аминокислотная последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 3 (CDR1), SEQ ID NO: 4 (CDR2) и SEQ ID NO: 5 (CDR3).

**[00068]** Аминокислотная последовательность CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи дурвалумаба представлена под SEQ ID NO: 6 (CDR1), SEQ ID NO: 7 (CDR2) и SEQ ID NO: 8 (CDR3).

**[00069]** Настоящее изобретение относится к способам лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающим введение пациенту антитела к PD-L1 человека в сочетании с этопозидом и терапевтическим средством на основе платины. Кроме того, способ может также включать введение антитела к CTLA-4 человека. В частности, данные, полученные на основании раскрытых в данном документе результатов клинических исследований, предусматривают улучшенные способы лечения и способствуют пересмотру в значительной степени действующих стандартов лечения (терапии первой линии) при ES-SCLC. Описанные способы лечения могут обеспечивать существенное улучшение показателей общей выживаемости (OS), выживаемости без прогрессирования (PFS), общей частоты ответа (ORR), продолжительности ответа (DoR) или времени до наступления смерти пациентов.

**[00070]** Таким образом, в различных аспектах, описанных в данном документе, раскрытые способы обеспечивают новые варианты терапии первой линии для лечения пациента с ES-SCLC.

**[00071]** В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) заболевания у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью а) антитела к PD-L1 человека и б) этопозида и терапевтического средства на основе платины (EP). В одном варианте осуществления первого аспекта терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин. В другом варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека содержит CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. В другом варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления первого аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления первого аспекта способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека. В варианте осуществления согласно первому аспекту внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозида, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.

**[00072]** В одном варианте осуществления первого аспекта способ дополнительно включает введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов введения Q3W.

**[00073]** В варианте осуществления первого аспекта способ дополнительно включает введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелимумаб. В другом

варианте осуществления тремелидумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг, или в дозе, составляющей 1 мг/кг.

**[00074]** В другом варианте осуществления первого аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение пациенту профилактического краниального облучения.

**[00075]** В другом варианте осуществления первого аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA®) или ниволумаб (OPDIVO®).

**[00076]** В другом варианте осуществления первого аспекта PFS увеличивается на по меньшей мере приблизительно пять месяцев по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.

**[00077]** Во втором аспекте настоящее изобретение предусматривает способ продления общей выживаемости (ОВ) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью а) антитела к PD-L1 человека и б) этопозида и терапевтического средства на основе платины (EP). В одном варианте осуществления второго аспекта терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин. В другом варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека содержит CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. В другом варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления второго аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления второго аспекта способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека. В варианте осуществления согласно второму аспекту внутривенно вводят

EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.

**[00078]** В одном варианте осуществления второго аспекта способ дополнительно включает введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов Q3W.

**[00079]** В варианте осуществления второго аспекта способ дополнительно включает введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелидумаб. В другом варианте осуществления тремелидумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг, или в дозе, составляющей 1 мг/кг.

**[00080]** В другом варианте осуществления второго аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение пациенту профилактического краниального облучения.

**[00081]** В другом варианте осуществления второго аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>) или ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>).

**[00082]** В другом варианте осуществления второго аспекта OS продлевается на по меньшей мере приблизительно три месяца по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.

**[00083]** В третьем аспекте настоящее изобретение предусматривает способ увеличения общей частоты ответа (ORR) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью а) антитела к PD-L1 человека и б) этопозиды и терапевтического средства на основе платины (EP). В одном варианте осуществления третьего аспекта терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин. В другом варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека содержит CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL,

имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб. В другом варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления третьего аспекта антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W. В другом варианте осуществления третьего аспекта способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека. В варианте осуществления согласно третьему аспекту внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.

**[00084]** В одном варианте осуществления третьего аспекта способ дополнительно включает введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов введения Q3W.

**[00085]** В варианте осуществления третьего аспекта способ дополнительно включает введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелидумаб. В другом варианте осуществления тремелидумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг, или в дозе, составляющей 1 мг/кг.

**[00086]** В другом варианте осуществления третьего аспекта или в иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение пациенту профилактического краниального облучения.

**[00087]** В другом варианте осуществления третьего аспекта или иных его вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>) или ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>).

**[00088]** В другом варианте осуществления третьего аспекта ORR увеличивается на по меньшей мере 10% по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.

**[00089]** В четвертом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения ES-SCLC у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту дурвалумаба и EP, при этом дурвалумаб и EP вводят в качестве терапии первой линии, и необязательно введение пациенту тремелидумаба.

**[00090]** В некоторых вариантах осуществления любого из предыдущих аспектов или их вариантов осуществления у пациента могут экспрессироваться гены (т. е. может иметься

фенотип), ассоциированные с терапевтическим ответом на терапию, включающую применение антитела к PD-1 человека. В некоторых аспектах пациент является (+) по PD-L1. В других аспектах пациент является (-) по PD-L1. В некоторых аспектах пациент является (+) по мутации EGFR. В других аспектах пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип. В некоторых аспектах у пациента может экспрессироваться любая комбинация фенотипов PD-L1 и мутации EGFR.

**[00091]** В дополнение к вышеуказанным аспектам способы лечения, раскрытые в данном документе, могут включать введение антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента внутривенно один раз каждые 2, 3 или 4 недели в дозе, составляющей 10 мг/кг или 20 мг/кг.

**[00092]** В дополнение к вышеуказанным аспектам, способы лечения, раскрытые в данном документе, могут включать введение антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента один раз каждые 2, 3 или 4 недели в фиксированной дозе, составляющей 200, 250, 500, 1000 или 1500 мг.

**[00093]** В определенных аспектах вышеуказанных аспектов у пациента могут экспрессироваться гены (т. е. может иметься фенотип), ассоциированные с терапевтическим ответом на терапию, включающую применение антитела к PD-L1 человека. В некоторых аспектах пациент является (+) по PD-L1. В других аспектах пациент является (-) по PD-L1. Образец определяли как "положительный по PD-L1", если образец содержал 25% или больше опухолевых клеток с окрашиванием мембраны на PD-L1. Алгоритм отсечения и оценивания в баллах был ранее определен для дурвалумаба (исследование CP1108; номер в ClinicalTrials.gov NCT01693562).

**[00094]** В некоторых аспектах пациент является (+) по мутации EGFR. В других аспектах пациент является (-) по мутации EGFR или имеет его дикий тип. В некоторых аспектах у пациента может экспрессироваться любая комбинация фенотипов PD-L1 и мутации EGFR.

**[00095]** В дополнение к вышеуказанным аспектам, способы лечения, раскрытые в данном документе, могут включать введение заданной дозы терапевтических средств (антител и/или химиотерапевтических средств) приблизительно один раз в 14 дней, или один раз в 3 недели, или один раз в 4 недели, вплоть до 52 недель или дольше.

**[00096]** Общая выживаемость (OS) относится к периоду времени от даты начала лечения до наступления смерти по любой причине. OS может относиться к общей выживаемости в течение такого периода времени, как, например, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца и т. п. Такие периоды времени можно обозначить, например, как "OS24", что относится к количеству (%) пациентов, которые остаются в живых через 24 месяца после

начала лечения согласно оценке общей выживаемости по методу Каплана-Мейера через 24 месяца.

**[00097]** Выживаемость без прогрессирования (PFS) относится к периоду времени от даты начала лечения до даты объективного прогрессирования заболевания (согласно RECIST 1.1) или смерти (по любой причине при отсутствии прогрессирования). В некоторых аспектах данные способы обеспечивают увеличение PFS. В некоторых аспектах данные способы обеспечивают PFS в течение от по меньшей мере 9 месяцев до по меньшей мере приблизительно 24 месяцев (например, по меньшей мере 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или больше месяцев и до приблизительно 5 лет).

**[00098]** Продолжительность ответа (DoR) относится ко времени от даты первого документально подтвержденного ответа, представляющего собой полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), до первого документально подтвержденного ответа, представляющего собой прогрессирование согласно RECIST 1.1, или до наступления смерти при отсутствии прогрессирования. В определенных аспектах данные способы обеспечивают увеличение DoR на величину от по меньшей мере приблизительно 9 месяцев до по меньшей мере приблизительно 36 месяцев.

**[00099]** Частота объективного ответа (ORR) относится к количеству (%) пациентов, у которых по меньшей мере один ответ при визите представлял собой полный ответ (CR) или частичный ответ (PR) согласно RECIST 1.1. В определенных аспектах данные способы обеспечивают увеличение DoR на величину от по меньшей мере приблизительно 9 месяцев до по меньшей мере приблизительно 36 месяцев.

**[000100]** Описанные способы включают введение иммунотерапевтического средства (например, антитела к PD-L1 человека или антитела к PD-1 человека) в сочетании с химиотерапевтическим средством (например, этопозидом и терапевтическим средством на основе платины, таким как, например, цисплатин и/или карбоплатин).

**[000101]** Как упоминалось выше и проиллюстрировано в данном документе, эти способы обеспечивают лечение пациентов с ES-SCLC.

**[000102]** Определение стадии рака можно осуществлять с использованием любых общеизвестных и принятых в данной области техники тестов. В определенных аспектах определение стадии рака может включать применение системы классификации TNM Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC). Обычно в системе классификации TNM представлены результаты различных тестов и сканирований для определения размера и местоположения первичной опухоли (опухоль, T); того, распространился ли рак на лимфатические узлы, и если это произошло, местоположения и количества пораженных лимфатических узлов (узел, N); а также того, распространился ли

рак на другие части тела, и если это произошло, степени выраженности и местоположения удаленного ракового образования (метастаз, М). Хотя у каждого типа рака может быть своя собственная система классификации, в системе определения стадии рака TNM обычно используется балльная шкала для каждой буквы.

**[000103]** Для опухоли "Т" указывается вместе с числом (например, от 0 до 4) для описания общего размера опухоли, ее местоположения и того, проникает ли она в близлежащие ткани. Более крупным или более инвазивным опухолям присваивается большее число, и, в зависимости от рака, может быть добавлена строчная буква, такая как "a", "b" или "m" (для множественных опухолей), для предоставления более подробной информации.

**[000104]** Аналогичным образом, для узла "N" указывается вместе с числом (например, от 0 до 3) для описания того, было ли обнаружено раковое образование в лимфатических узлах, и также может указывать на количество лимфатических узлов, содержащих раковое образование. Чем больше лимфатических узлов поражено раком, тем большее число назначается.

**[000105]** Для метастаза "M" указывает на то, распространился ли рак на другие части тела или нет, и обозначается M0 в случае, если он не распространился, или M1, если он распространился.

**[000106]** Результаты T, N и M объединяются для определения стадии рака, как правило, одной из четырех стадий: от стадии I (первой) до стадии IV (четвертой). У некоторых форм рака также имеется стадия 0 (нулевая). Стадия 0 описывает рак *in situ*, который остается местным по отношению к исходной ткани без какого-либо распространения на близлежащие ткани. Эта стадия рака часто характеризуется высокой излечимостью, обычно посредством хирургического удаления всей опухоли. Стадия I или рак на ранней стадии обычно используется для описания небольшого ракового образования или опухоли, которые не проросли глубоко в близлежащие ткани и не распространились на лимфатические узлы или другие части тела. Стадии II и III описывают более крупные раковые образования или опухоли, которые более глубоко проросли в близлежащую ткань и которые также могли распространиться на лимфатические узлы, но не метастазировали в другие ткани. Стадия IV описывает раковое образование, которое распространилось на другие органы или части тела и часто идентифицируется как запущенный или метастатический рак.

**[000107]** Определение стадии может включать необязательный анализ прогностических факторов для определения шансов на выздоровление и рекомендованной терапии. Анализ прогностических факторов может включать определение стадии рака на основании

появления раковых клеток; анализ экспрессии опухолевых маркеров и анализ генетических особенностей опухолей.

**[000108]** Система классификации TNM может использоваться как в отношении SCLC, так и NSCLC, но определение стадии SCLC, как правило, проводят с использованием другой системы классификации.

**[000109]** Определение стадии NSCLC

**[000110]** SCLC имеет 2 стадии: "ограниченную стадию" и "обширную стадию". SCLC на ограниченной стадии указывает на то, что раковое образование находится только с одной стороны грудной клетки и может лечиться с помощью одного поля облучения. Как правило, SCLC на ограниченной стадии включает раковые образования, которые находятся только в одном легком и которые могут достичь лимфатических узлов на той же стороне грудной клетки. Исключением может быть SCLC с опухолями, которые распространяются по всему объему одного легкого, так что раковое образование не ограничивается достаточно малой областью для лечения с помощью лучевой терапии в одном "порте". Такие раковые образования считаются обширной стадией, даже если они возникают только с одной стороны.

**[000111]** Вторая стадия SCLC или SCLC на "обширной стадии" — это такие раковые образования при SCLC, в случае которых опухоль распространяется за пределы области обработки с помощью лучевой терапии одного порта, например, раковые образования, которые широко распространяются по всему объему одного легкого, в противоположное легкое, в лимфатические узлы на другой стороне грудной клетки, в другие части тела или в жидкость вокруг легкого.

**[000112]** Антитела к PD-L1

**[000113]** Антитела, которые специфично связывают PD-L1 и ингибируют его активность (например, связывание с PD-1 и/или CD80), являются применимыми для способов, раскрытых в данном документе.

**[000114]** Дурвалумаб представляет собой иллюстративное антитело к PD-L1, которое является избирательным в отношении PD-L1 и блокирует связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и CD80. Дурвалумаб может ослаблять PD-L1-опосредованное подавление активации Т-клеток человека *in vitro* и ингибировать рост опухоли в модели ксенотрансплантата посредством Т-клеточно-зависимого механизма. Другие средства, которые являются применимыми в раскрытых способах, включают средства, которые ингибируют PD-L1 и/или PD-1, такие как, например, антитела к PD-L1 человека авелумаб и атезолизумаб или антитела к PD-1 человека ниволумаб и пембролизумаб.

**[000115]** В определенных аспектах антитело, которое применяется в способах, раскрытых в данном документе, представляет собой любое средство, которое нарушает ось PD-1/PD-L1.

**[000116]** Информацию, касающуюся дурвалумаба (или его фрагментов) для применения в способах, предусмотренных в данном документе, можно найти в патентах США №№ 8779108 и 9493565, раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Домен дурвалумаба, представляющий собой кристаллизующийся фрагмент (Fc), содержит тройную мутацию в константном домене тяжелой цепи IgG1, которая уменьшает степень связывания с компонентом C1q системы комплемента и Fcγ-рецепторами, отвечающими за опосредование антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC).

**[000117]** Дурвалумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предложенных в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Кабат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Кабат последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8. Средние специалисты в данной области легко смогут идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm или определенные согласно другим системам, известным средним специалистам в данной области. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела 2.14H9OPT, раскрытого в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[000118]** Как раскрыто в данном документе, пациентам с ES-SCLC можно вводить такие терапевтические средства, как антитело к PD-1 и/или его антигенсвязывающий фрагмент, и/или антитело к PD-L1, такое как дурвалумаб, и/или его антигенсвязывающий фрагмент

вместе с EP, и необязательно антитело к CTLA-4 и/или его антигенсвязывающий фрагмент для лечения ES-SCLC. Некоторые из таких терапевтических средств или все они могут вводиться один раз за цикл, который длится две, три, четыре или шесть недель (или короче, или дольше), при этом каждый цикл повторяется до тех пор, пока лечение приносит пользу пациенту. В дополнительных аспектах пациенту можно вводить дополнительные последующие дозы после завершения одного или нескольких циклов, содержащих некоторые или все из таких терапевтических средств с подмножеством терапевтических средств (например, только одно терапевтическое средство).

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.

**[000119]** В определенных аспектах интервал между дозами может составлять три недели. В определенных аспектах интервал между дозами может составлять четыре недели. В дополнительных аспектах интервалы между дозами могут составлять два месяца (например, в течение последующего периода введения доз и/или поддерживающей фазы).

**[000120]** Количество дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, подлежащих введению пациенту, может корректироваться и может зависеть от различных параметров, таких как возраст, масса тела пациента, клиническая оценка, опухолевая нагрузка и/или другие факторы, в том числе мнение лечащего врача. В некоторых аспектах доза представляет собой фиксированную дозу.

**[000121]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 15 мг/кг. В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза составляет приблизительно 20 мг/кг.

**[000122]** В определенных аспектах пациенту вводят одну или несколько доз дурвалумаба, где доза представляет собой фиксированную дозу, составляющую 1500 мг.

**[000123]** В определенных аспектах пациенту вводят 1500 мг дурвалумаба один раз в четыре недели.

**[000124]** В некоторых вариантах осуществления введение антитела к PD-L1, такого как дурвалумаб, происходит в фиксированной дозе, составляющей 1500 мг, а тремелимумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг.

**[000125]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1, такое как дурвалумаб, вводят в рассчитанной на вес дозе, составляющей 20 мг/кг, а тремелимумаб вводят в рассчитанной на вес дозе, составляющей 1 мг/кг.

**[000126]** В некоторых вариантах осуществления пациенту внутривенно вводят дозу дурвалумаба, составляющую 1500 мг, необязательно дозу тремелимумаба, составляющую 75 мг, дозу этопозиды, составляющую 80–100 мг/мл и либо дозу карбоплатина, соответствующую AUC 5–6 мг/мл/мин., либо дозу цисплатина, составляющую 75–80 мг/м<sup>2</sup>, Q3W.

**[000127]** В некоторых аспектах введение терапевтических средств, раскрытых в данном документе, осуществляется путем парентерального введения. Например, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и EP можно вводить путем внутривенной инфузии или подкожной инъекции. В некоторых аспектах введение осуществляют путем внутривенной инфузии.

**[000128]** В определенных аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и EP вводят согласно способам, предусмотренным в данном документе, в комбинации или в сочетании с дополнительными средствами противораковой терапии. Такие средства терапии включают без ограничения химиотерапевтические средства, такие как вемурафениб, эрлотиниб, афатиниб, цетуксимаб, бевацизумаб, эрлотиниб или пеметрексед или другие химиотерапевтические средства, а также излучение или любые другие противоопухолевые средства лечения.

**[000129]** Способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать дополнительные клинически благоприятные эффекты помимо тех, которые конкретно идентифицированы и проиллюстрированы представленными данными, в том числе, например, уменьшенный размер опухоли, задержку роста опухоли или поддержание стабильного состояния. В определенных аспектах уменьшение размера опухоли может быть значимым согласно соответствующим статистическим анализам. Уменьшение размера опухоли можно измерять путем сравнения с размером опухоли пациента на исходном уровне, с ожидаемым размером опухоли, с ожидаемым размером опухоли согласно данным из большой популяции пациентов или с размером опухоли в контрольной популяции. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, введение дурвалумаба с этопозидом и цисплатином и/или карбоплатином может приводить к уменьшению размера опухоли на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 75%.

**[000130]** Способы, предусмотренные в данном документе, могут приводить к уменьшению темпов или задержке роста опухоли. В некоторых аспектах снижение или

замедление темпов могут быть статистически значимыми. Снижение темпов роста опухоли можно измерять путем сравнения с ростом опухоли пациента на исходном уровне, с ожидаемым ростом опухоли, с ожидаемым ростом опухоли согласно данным из большой популяции пациентов или с ростом опухоли в контрольной популяции.

**[000131]** Согласно способам, предусмотренным в данном документе, введение антитела к PD-L1, например, дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, может приводить к желаемым фармакокинетическим параметрам. Общее воздействие лекарственного средства можно оценивать с помощью "площади под кривой" (AUC). "AUC (tau)" относится к AUC до конца периода введения доз, тогда как "AUC (inf)" относится к AUC до бесконечного времени. Введение может приводить к AUC (tau), составляющей от приблизительно 100 до приблизительно 2500 дней•мкг/мл. Введение может приводить к максимальной наблюдаемой концентрации (C<sub>max</sub>), составляющей от приблизительно 15 до приблизительно 350 мкг/мл. Период полувыведения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 25 дней. Кроме того, клиренс дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента может составлять приблизительно 1-10 мл/день/кг.

**[000132]** Как предусмотрено в данном документе, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент также может снижать уровни свободного PD-L1. Свободный PD-L1 относится к PD-L1, который не является связанным (например, дурвалумабом). В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 80%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 90%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 95%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 снижаются на по меньшей мере 99%. В некоторых аспектах уровни PD-L1 устраняются после введения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к снижению скорости увеличения уровней PD-L1 по сравнению, например, со скоростью увеличения уровней PD-L1 до введения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[000133]** При практическом осуществлении способов, раскрытых в данном документе, используют, если не указано иное, традиционные методики молекулярной биологии (в том числе рекомбинантные методики), микробиологии, клеточной биологии, биохимии и иммунологии, которые полностью находятся в пределах компетенции специалиста в данной области. Такие методики в полном объеме поясняются в литературе, такой как "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", второе издание (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in

Enzymology", "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller and Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991).

**[000134]** В нижеследующих примерах проиллюстрированы некоторые из аспектов и вышеописанных аспектов, и они не предполагаются как ограничивающие объем заявленного изобретения.

## ПРИМЕРЫ

### **Пример 1. Клиническая оценка дурвалумаба, вместе с тремелимумабом или без него, в комбинации с EP для терапии первой линии у пациентов с ES-SCLC**

**[000135]** У большинства пациентов с SCLC на момент постановки диагноза имелось заболевание на обширной стадии (ES) с неблагоприятным прогнозом. В последнее время иммунотерапия продемонстрировала клиническую активность при ES-SCLC. В данном примере представлены результаты рандомизированного открытого спонсорско-слепого исследования фазы 3 (CASPIAN, номер в ClinicalTrials.gov NCT03043872), в котором оценивали эффективность и безопасность дурвалумаба, вместе с тремелимумабом или без него, в комбинации с EP для терапии первой линии у пациентов с ES-SCLC.

#### **[000136]** *Пациенты*

**[000137]** Подходящие для участия в исследовании пациенты включали взрослых людей с гистологически или цитологически документально подтвержденным ES-SCLC и не подвергающихся лечению. Пациенты также имели балл общего состояния по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляющий 0 или 1, поддающиеся измерению проявления заболевания согласно RECIST v1.1 и предполагаемую продолжительность жизни, составляющую  $\geq 12$  недель от начала исследования. Пациенты с метастазами в головной мозг могли принимать участие в исследовании при условии, что у них не проявлялись симптомы, или они подвергались лечению и стабильно не принимали стероиды и противосудорожные препараты не менее чем за 1 месяц до включения в исследование.

**[000138]** Ключевые критерии исключения предусматривали лучевую терапию грудной клетки в анамнезе или запланированную лучевую терапию консолидации грудной клетки; активные или предшествующие аутоиммунные или воспалительные заболевания; паранеопластический синдром аутоиммунной природы, требующий системного лечения; наличие в анамнезе активного первичного иммунодефицита; неконтролируемая сопутствующая болезнь или активные инфекции.

**[000139]** План исследования и виды лечения

**[000140]** Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 для получения 1500 мг дурвалумаба плюс EP, 1500 мг дурвалумаба плюс 75 мг тремелиумаба плюс EP или EP (**ФИГ. 1**). Во всех трех исследуемых группах химиотерапия состояла из 80–100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды (вводили в дни 1-3 каждого цикла) и либо карбоплатина, соответствующего площади под кривой 5–6 мг/мл/мин., либо цисплатина, 75–80 мг/м<sup>2</sup> (вводили в день 1 каждого цикла). Рандомизация была стратифицирована в соответствии с запланированным средством на основе платины. Пациенты в группах иммунотерапии получали до 4 циклов EP плюс дурвалумаб один раз в 3 недели (q3w) с последующим поддерживающим лечением с помощью 1500 мг дурвалумаба один раз в 4 недели (q4w). Пациенты в группе EP могли получить дополнительно 2 цикла EP (всего вплоть до 6 циклов) и профилактическое краниальное облучение (PCI). Пациенты продолжали лечение до тех пор, пока посредством Критериев оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1 (RECIST v1.1), не определяли прогрессирование заболевания, неприемлемую токсичность или другие критерии, соответствующие прекращению лечения. Продолжение лечения в рамках исследования после прогрессирования заболевания разрешалось при наличии доказательств клинической пользы. (**ФИГ. 1**). В ходе исследования переход между группами EP и иммунотерапии плюс EP не допускался. Общая схема дозирования представлена в **таблице 1**.

**[000141]** Таблица 1. Схема дозирования

Группы лечения	В ходе химиотерапии Q3W				После химиотерапии Q4W		
	Цикл 1 Неделя 0	Цикл 2 Неделя 3	Цикл 3 Неделя 6	Цикл 4 Неделя 9	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20 до PD
Группа 1	EP + Дурва + Треме	EP + Дурва + Треме	EP + Дурва + Треме	EP + Дурва + Треме	Дурва	Дурва + Треме*	Дурва
Группа 2	EP + Дурва	EP + Дурва	EP + Дурва	EP + Дурва	Дурва	Дурва	Дурва
Группа 3	EP	EP	EP	EP**			

\* В случае задержки введения дозы(доз) можно было вводить больше одной комбинированной дозы дурвалумаб + тремелиумаб после химиотерапии, чтобы обеспечить введение не менее 5 комбинированных доз в группе 1. \*\*В группе 3 можно было назначать EP для дополнительных 2 циклов q3w в недели 12 и 15 (т. е. всего 6 циклов после рандомизации) при наличии клинических показаний, до того как пациенты вошли в программу последующего наблюдения. Также может быть проведено PCI. Это не меняет запланированный график сканирования q8w, начиная с недели 12 для пациентов в

группе 3. Доза дурвалумаба будет составлять 1500 мг в ходе химиотерапии и после химиотерапии; доза тремелидумаба будет составлять 75 мг в ходе химиотерапии и после этого. Примечание: пациенты, чей вес падает до 30 кг или ниже, получали рассчитанную на вес дозу, эквивалентную 20 мг/кг дурвалумаба и 1 мг/кг тремелидумаба, пока вес не повышался до >30 кг, после этого пациент начинал получать фиксированную дозу – 1500 мг дурвалумаба и 75 мг тремелидумаба. EP – химиотерапия с применением этопозида и средства на основе платины; Дурва – дурвалумаб; PD – прогрессирующее заболевание; Треме – тремелидумаб; q3w – один раз в 3 недели; q4w – один раз в 4 недели.

**[000142]** *Конечные точки и оценки*

**[000143]** Визуализацию опухоли проводили каждые 6 недель в течение первых 12 недель, а затем каждые 8 недель до подтверждения объективного прогрессирования заболевания. Выживаемость оценивали каждые 2 месяца после прекращения лечения. Нежелательные явления (AE) классифицировали согласно Общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03.

**[000144]** Первичной конечной точкой был показатель OS (время от рандомизации до наступления смерти по любой причине). Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (PFS; время от рандомизации до даты объективного прогрессирования заболевания или наступления смерти по любой причине при отсутствии прогрессирования), частоту объективного ответа (ORR), OS через 18 и 24 месяца, PFS через 6 и 12 месяцев и безопасность. PFS и ORR оценивали согласно RECIST v1.1.

**[000145]** *Статистический анализ*

**[000146]** Исследование считалось положительным, если показатель OS был значительно выше при применении дурвалумаба плюс EP или дурвалумаба плюс тремелидумаба плюс EP по сравнению с применением исключительно EP. Чтобы контролировать ошибку I рода на уровне 5% (двусторонняя), для первичных анализов OS и вторичных анализов PFS применяли иерархическую процедуру множественного тестирования по стратегии "гейткипинга" (ФИГ. 2). Альфа-уровни в 4% и 1% относились к первичным конечным точкам OS для комбинации дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP и OS для комбинации дурвалумаб плюс тремелидумаб плюс EP по сравнению с EP соответственно.

Тестирование PFS проводили формально в рамках процедуры множественного тестирования только в том случае, если результаты обоих первичных анализов OS были значимыми.

**[000147]** Приблизительно 795 пациентов было необходимо для рандомизации 1:1:1, чтобы получить 425 событий в группах дурвалумаб плюс EP и EP и 425 событий в группах дурвалумаб плюс тремелидумаб плюс EP и EP (завершенность 80%) для

окончательного анализа OS. Предположения в отношении размера выборки подробно описаны в **таблице 2**.

**[000148] Таблица 2. Предположения в отношении размера выборки**

<b>Основная конечная точка</b>	<b>Степень (%)</b>	<b>HR</b>	<b>События</b>	<b>Общий двусторонний уровень значимости (%)</b>
<b>OS (дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP)</b>	96	0,69	425	4*
<b>OS (дурвалумаб плюс тремелидумаб плюс EP по сравнению с EP)</b>	89	0,69	425	1*

\*Корректировка для одного промежуточного анализа OS, запланированного, когда произойдет 75% целевых событий OS, и окончательного анализа OS с использованием функции расходов Лана-ДеМетса, которая аппроксимирует подход О'Брайена-Флеминга для учета множественных сравнений (Lan K-KG *et al.* Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70:659–63). EP – платина с этопозидом; HR – соотношение рисков; OS – общая выживаемость.

**[000149]** Данные об эффективности были проанализированы на основании назначенного лечения, включая всех рандомизированных пациентов, независимо от того, действительно ли проводилось лечение. Все пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата, были включены в анализы безопасности. OS и PFS анализировали с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия с поправкой на запланированное средство на основе платины (карбоплатин или цисплатин), при этом оценивали показатели HR и 95% доверительные интервалы (CI) с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Для оценки кривых выживаемости в отношении OS и PFS использовали метод Каплана-Мейера. Анализы чувствительности для OS включали изучение моделей цензурирования, чтобы исключить систематическую ошибку отсева. Анализы чувствительности для PFS включали оценку систематической ошибки отсева и систематической ошибки времени оценки. Соотношения шансов и показатели 95% CI для сравнения ORR между группами лечения рассчитывали с использованием модели логистической регрессии с поправкой на запланированное средство на основе платины.

**[000150] РЕЗУЛЬТАТЫ**

**[000151] Пациенты и лечение**

**[000152]** В ходе исследования было обследовано 972 пациента, из которых 167 были исключены, а 805 были случайным образом распределены по группам Д+Т+EP (n=268),

Д+ЕР (n=268) и исключительно ЕР (n=269). Демографические данные на исходном уровне в целом были хорошо сбалансированы по группам (таблица 3). Во всех группах средний возраст составлял 63 года (IQR 57–68), причем большинство пациентов были мужчинами (576 [72%] из 805), нынешними или бывшими курильщиками (753 [94%]) и на момент постановки диагноза имели заболевание на IV стадии (735 [91%]). Численно, большая часть пациентов, имеющих балл общего состояния по шкале ВОЗ, равняющийся 0, были мужского пола, имели метастазы в головном мозге или ЦНС и имели метастазы в печени на исходном уровне в группе Д+Т+ЕР по сравнению с группами Д+ЕР и ЕР.

**[000153] Таблица 3. Демографические данные пациентов на исходном уровне и характеристики заболеваний\***

	<b>Дурвалумаб плюс тремелиумаб плюс ЕР (n=268)</b>	<b>Дурвалумаб плюс ЕР (n=268)</b>	<b>ЕР (n=269)</b>
Средний возраст, лет	63 (58–68)	62 (58–68)	63 (57–68)
Возрастная группа, лет			
< 65	154 (57%)	167 (62%)	157 (58%)
≥ 65	114 (43%)	101 (38%)	112 (42%)
Пол			
Мужчина	202 (75%)	190 (71%)	184 (68%)
Женщина	66 (25%)	78 (29%)	85 (32%)
Раса			
Европеоидная	215 (80%)	229 (85%)	221 (82%)
Монголоидная	47 (18%)	36 (13%)	42 (16%)
Негроидная или афроамериканская	1 (<1%)	2 (1%)	3 (1%)
Другая или отсутствует	5 (2%)	1 (<1%)	3 (1%)
Стадия заболевания*			
III	18 (7%)	28 (10%)	24 (9%)
IV	250 (93%)	240 (90%)	245 (91%)

Общее состояние по шкале ВОЗ			
0	109 (41%)	99 (37%)	90 (33%)
1	159 (59%)	169 (63%)	179 (67%)
Анамнез курения			
Никогда не курили	15 (6%)	22 (8%)	15 (6%)
Бывшие курильщики	141 (53%)	126 (47%)	128 (48%)
Нынешние курильщики	112 (42%)	120 (45%)	126 (47%)
Метастазы в головной мозг или ЦНС			
Да	38 (14%)	28 (10%)	27 (10%)
Нет	230 (86%)	240 (90%)	242 (90%)
Метастазы в печень			
Да	117 (44%)	108 (40%)	104 (39%)
Нет	151 (56%)	160 (60%)	165 (61%)

*Данные являются медианным значением (IQR) или n (%). EP = этопозид плюс либо цисплатин, либо карбоплатин.*

*\*У всех пациентов был подтвержден мелкоклеточный рак легкого на обширной стадии.*

**[000154]** Из 795 пациентов, получавших химиотерапию, 618 (78%) получали карбоплатин и 198 (25%) получали цисплатин. Медианное значение (IQR) общей продолжительности лечения с помощью химиотерапии составляло 12,3 (12,0–13,5), 12,1 (12,0–13,1) и 19,0 (12,6–20,3) недели в группах Д+Т+EP, Д+EP и EP соответственно (таблица 4). Более 80% пациентов в каждой группе лечения получили по меньшей мере четыре цикла химиотерапии. У пациентов в группе Д+Т+EP воздействие дурвалумаба было снижено по сравнению с пациентами в группе Д+EP (таблица 4). Медианное значение (IQR) общей продолжительности лечения дурвалумабом составляло 23,1 (14,1–38,3) недели в группе Д+Т+EP и 28,0 (20,0–43,9) недели в группе Д+EP. Медианное значение (IQR) количества доз дурвалумаба составляло 6 (4–10) в группе Д+Т+EP и 7 (6–11) в группе Д+EP. 161 (61%) из 266 подверженных лечению пациентов в группе Д+Т+EP получили запланированные пять доз тремелимумаба (таблица 4).

**[000155] Таблица 4. Режим химиотерапии и продолжительность лечения (безопасность в популяции)**

	<b>Дурвалумаб плюс тремелимуаб плюс EP</b>	<b>Дурвалумаб плюс EP</b>	<b>EP</b>
<b>Иммунотерапия</b>	<b>(n=266)</b>	<b>(n=265)</b>	<b>(n=266)</b>
Медианное значение количества доз дурвалумаба	6 (4–10)	7 (6–11)	–
Пациенты, получившие 12 или более доз дурвалумаба	56 (21%)	66 (25%)	–
Медианное значение общей продолжительности лечения дурвалумабом, недели	23·1 (14·1–38·3)	28·0 (20·0–43·9)	–
Медианное значение количества доз тремелимуаба	5 (4–5)	–	–
Пациенты, получающие пять доз тремелимуаба	161 (61%)	–	–
Медианное значение общей продолжительности лечения тремелимуабом, недели	20·0 (12·1–21·3)	–	–
<b>Химиотерапия</b>	<b>(n=264*)</b>	<b>(n=265)</b>	<b>(n=266)</b>
Полученное средство на основе платины <sup>†</sup>			
Карбоплатин	202 (77%)	208 (78%)	208 (78%)
Цисплатин	66 (25%)	65 (25%)	67 (25%)
Медианное значение количества циклов EP <sup>‡</sup>	4 (4–4)	4 (4–4)	6 (4–6)
Пациенты, получающие четыре или больше циклов EP <sup>‡</sup>	215 (81%)	230 (87%)	225 (85%)
Пациенты, получающие пять или больше циклов EP <sup>‡</sup>	1 (<1%)	3 (1%)	167 (63%)
Пациенты, получающие шесть циклов EP <sup>‡</sup>	1 (<1%)	1 (<1%)	151 (57%)
Медианное значение общей продолжительности лечения с помощью EP, недели <sup>‡</sup>	12·3 (12·0–13·5)	12·1 (12·0–13·1)	19·0 (12·6–20·3)

**[000156] Эффективность**

**[000157]** При промежуточном анализе подтвержденная ORR была выше в случае применения дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP (67,9% по сравнению с 57,6%; соотношение шансов равняется 1,56; 95% CI 1,095–2,218) (ФИГ. 6 и таблица 5). У шести (2,2%) пациентов, получавших лечение с помощью дурвалумаб плюс EP, и 2 (0,7%) пациентов, получавших лечение с помощью EP, был достигнут подтвержденный полный ответ. Медианное значение продолжительности ответа составляло 5,1 месяца для пациентов, которых лечили как с помощью дурвалумаб плюс EP, так и с помощью EP. Среди этих пациентов с имеющимся ответом доля пациентов, остающихся в фазе ответа через 12 месяцев, была выше в случае применения дурвалумаб плюс EP по сравнению с EP (22,7% по сравнению с 6,3%).

**[000158]** Таблица 5. Значения общего ответа в промежуточном анализе

	Дурвалумаб + EP (n=268)	EP (n=269)
ORR, n (%) <sup>*</sup>	182 (67,9)	155 (57,6)
Соотношение шансов (95% CI) <sup>†</sup>	1,56 (1,095–2,218)	–
Лучший объективный ответ, n (%)		
Полный ответ	6 (2,2)	2 (0,7)
Частичный ответ	176 (65,7)	153 (56,9)
Стабилизация заболевания ≥ 6 недель	20 (7,5)	42 (15,6)
Прогрессирование заболевания	32 (11,9)	31 (11,5)
Не поддается оценке	3 (1,1)	8 (3,0)
Медианное значение DoR, месяцы (95% CI)	5,1 (4,9–5,3)	5,1 (4,8–5,3)
Остающиеся в фазе ответа, %		
6 месяцев	39,3	34,0
12 месяцев	22,7	6,3

\*ORR согласно RECIST v1.1 определяли как количество (%) пациентов, у которых по меньшей мере один ответ за посещение был полным ответом или частичным ответом. Включенные данные относятся к подтвержденным ответам. †Соотношения шансов и значения 95% CI для сравнения ORR между группами лечения были рассчитаны с использованием модели логистической регрессии с поправкой на запланированное средство на основе платины (карбоплатин или цисплатин).

**[000159]** На момент прекращения сбора данных медианное значение продолжительности наблюдения за OS у цензурированных пациентов составляло 25,1 месяца (IQR 22,3–27,9). 30 (11%) пациентов из 268 в группе Д+Т+EP и 32 (12%) пациента из 268 в группе Д+EP продолжали лечение дурвалумабом. 117 (44%) пациентам из 268 в группе Д+Т+EP, 123 (46%) из 268 в группе Д+EP и 125 (46%) из 269 в группе EP была назначена по меньшей мере одна последующая системная противораковая терапия, причем практически все получали химиотерапию (таблица 6). Небольшая доля пациентов получала последующую иммунотерапию: 3 (1%) в группе Д+Т+EP, 6 (2%) в группе Д+EP и 17 (6%) в группе EP. В группе Д+Т+EP (31 [12%] пациент) наблюдалось численно

меньшее использование двух или более последовательных линий системной противоопухолевой терапии по сравнению с группами Д+ЕР (51 [19%]) и ЕР (49 [18%]). 22 (8%) из 269 пациентов в группе ЕР получали РСІ после химиотерапии. Кроме того, применение РСІ после прекращения лечения в рамках исследования было зарегистрировано у 7 (3%) из 268 пациентов в группе Д+Т+ЕР.

**[000160] Таблица 6. Последующая противораковая терапия**

	<b>Дурвалумаб + тремелимуаб+ ЕР (n=268)</b>	<b>Дурвалумаб + ЕР (n=268)</b>	<b>ЕР (n=269)</b>
Пациенты, получающие лечение в рамках исследования, n (%)	266 (99)	265 (99)	266 (99)
Пациенты, продолжающие лечение в рамках исследования	30 (11)	32 (12)	0
Пациенты, получающие любую последующую терапию, n (%)	117 (44)	123 (46)	125 (46)
Химиотерапия	115 (43)	120 (45)	118 (44)
Одно средство	54 (20)	64 (24)	72 (27)
Повторный курс средства на основе платины	46 (17)	59 (22)	50 (19)
Другое	33 (12)	30 (11)	31 (12)
Иммунотерапия	3 (1)	6 (2)	17 (6)
Одно средство	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)
Иммунотерапия + иммунотерапия	0	2 (1)	3 (1)
Иммунотерапия + химиотерапия	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Иммунотерапия + другое	1 (<1)	0	0
Исследуемое средство	0	3 (1)	7 (3)
Другие системные терапии	5 (2)	4 (1)	5 (2)
Пациенты, получающие $\geq 1$ последующую линию лечения, n (%)	117 (44)	123 (46)	125 (46)
Пациенты, получающие $\geq 2$ последующие линии лечения, n (%)	31 (12)	51 (19)	49 (18)
Пациенты, получающие $> 2$ последующих линий лечения, n (%)	7 (3)	16 (6)	13 (5)

**[000161]** На момент отсечки данных для окончательного анализа случилось 438 случаев смерти в группах Д+Т+ЕР и ЕР (завершенность 81,6%); причем умерло 207 (77%)

пациентов в группе Д+Т+ЕР и 231 (86%) – в группе ЕР. Основываясь на наблюдаемом количестве событий на момент отсечки данных, двусторонний уровень значимости  $\alpha$  с поправкой на множественность, использованный при окончательном анализе OS для Д+Т+ЕР по сравнению с ЕР, составлял 4,18% (т. е.  $p$ -значение менее 0,0418 считалось статистически значимым). Наблюдалось численное улучшение OS в случае Д+Т+ЕР по сравнению с ЕР; HR составляло 0,82 (95% CI 0,68–1,00;  $p = 0,0451$ ; ФИГ. 3А). Медианное значение OS составляло 10,4 месяца (95% CI 9,6–12,0) в случае Д+Т+ЕР по сравнению с 10,5 месяца (9,3–11,2) в случае ЕР, причем показатели OS через 18 месяцев составляли 30,7% (25,2–36,4) по сравнению с 24,8% (19,7–30,1), а показатели OS через 24 месяца составляли 23,4% (18,4–28,8) по сравнению с 14,4% (10,3–19,2).

**[000162]** На момент окончания сбора данных 229 (85%) пациентов из 268 в группе Д+Т+ЕР и 236 пациентов (88%) из 269 в группе ЕР имели прогрессирующее заболевание или умерли. Показатель HR для PFS в случае Д+Т+ЕР по сравнению с ЕР составлял 0,84 (95% CI 0,70–1,01; ФИГ. 4А). Медианное значение PFS составляло 4,9 месяца (95% CI 4,7–5,9) в случае Д+Т+ЕР по сравнению с 5,4 месяца (4,8–6,2) в случае ЕР, показатели PFS через 12 месяцев составляли 16,9% (12,6–21,7) по сравнению с 5,3% (2,9–8,8), а показатели PFS через 24 месяца составляли 11,5% (7,9–15,8) по сравнению с 2,9% (1,2–5,8).

**[000163]** Доля пациентов с неподтвержденным объективным ответом, оцененным исследователем, в случае Д+Т+ЕР (198 [74%] пациентов из 267) по сравнению с ЕР (190 [71%] пациентов из 269) была одинаковой; соотношение шансов [OR] 1,19 (95% CI 0,82–1,75; таблица 7). Доля пациентов с подтвержденным объективным ответом (проанализировано *post hoc*) в группе Д+Т+ЕР (156 [58%] пациентов из 267) была такой же, как и в группе ЕР (156 [58%] пациентов из 269); OR 1,02 (0,72–1,44). Медианное значение (IQR) наилучшего уменьшения размера целевого очага по сравнению с исходным уровнем составляло –59,3% (–73,6, –40,0) в группе Д+Т+ЕР по сравнению с –55,9% (–71,3, –35,8) в группе ЕР. Глубина отклика показана на ФИГ. 5А. Среди пациентов с подтвержденным ответом медианное значение продолжительности ответа была одинаковой в группах Д+Т+ЕР (5,2 месяца [95% CI 4,9–5,6]) и ЕР (5,1 месяца [4,8–5,3]) (ФИГ. 4С). Предполагаемая процентная доля пациентов, остающихся в фазе ответа, была выше в случае Д+Т+ЕР по сравнению с ЕР, причем как через 12 месяцев (24,9% [18,4–3,0] по сравнению с 7,3% [3,8–12,4]), так и через 24 месяца (17,2% [11,4–24,0] по сравнению с 3,9% [1,4–8,4]).

**[000164]** На момент отсечки данных для окончательного анализа в группах Д+ЕР и ЕР был 441 случай смерти (завершенность 82,1%); причем умерло 210 (78%) пациентов в

группе Д+ЕР и 231 (86%) – в группе ЕР. Преимущество OS, наблюдаемое при промежуточном анализе для Д+ЕР по сравнению с ЕР, сохранялось в течение дополнительных 11 месяцев наблюдения; в этом обновленном анализе показатель HR для OS составлял 0,75 (95% CI 0,62–0,91; номинальное р-значение = 0,0032; ФИГ. 3B). Медианное значение OS составляло 12,9 месяца (95% CI 11,3–14,7) в случае Д+ЕР, а показатель OS через 24 месяца составлял 22,2% (17,3–27,5). Показатели HR для OS постоянно были лучше в группе Д+ЕР по сравнению с ЕР во всех предварительно заданных подгруппах пациентов, как это наблюдалось при промежуточном анализе, а также в подгруппах post-hoc, определяемых метастазами в печень на исходном уровне (ФИГ. 3C).

**[000165]** На момент окончания сбора данных 234 (87%) пациента из 268 в группе Д+ЕР имели прогрессирующее заболевание или умерли. Показатель PFS был лучше в группе Д + ЕР по сравнению с ЕР, причем показатель HR составлял 0,80 (95% CI 0,66–0,96; ФИГ. 4B). Медианное значение PFS составляло 5,1 месяца (95% CI 4,7–6,2) в случае Д+ЕР, а показатели PFS через 12 и 24 месяца составляли 17,9% (13,5–22,8) и 11,0% (7,5–15,2).

**[000166]** Доля пациентов с подтвержденным объективным ответом была выше в случае Д+ЕР (182 [68%] пациента из 268), чем в случае ЕР (58%); OR 1,53 (95% CI 1,08–2,18; таблица 6). Медианное значение (IQR) наилучшего уменьшения размера целевого очага по сравнению с исходным уровнем составляло –60,4% (–72,9, –44,3) в группе Д+ЕР. Глубина отклика показана на ФИГ. 5B. Среди пациентов с подтвержденным ответом медианное значение продолжительности ответа было одинаковым в группах Д+ЕР и ЕР (ФИГ. 4D). Доля пациентов, остающихся в фазе ответа в случае Д+ЕР через 12 и 24 месяца (23,2% [95% CI 17,3–29,7] и 13,5% [8,7–19,3]), была выше, чем в группе ЕР в обеих временных точках (7,3% и 3,9%; см. выше).

[000167] Таблица 7. Краткое описание ответа опухоли

	Дурвалумаб + тремелидумаб+ EP (n=268)	Дурвалумаб + EP (n=268)	EP (n=269)
Неподтвержденный объективный ответ,* n/N <sup>†</sup> (%)	198/267 (74)	213/268 (79)	190/269 (71)
Соотношение шансов по сравнению с EP (95% CI) <sup>‡</sup>	1·19 (0·82–1·75)	1·61 (1·09–2·40)	–
Подтвержденный объективный ответ,* n/N <sup>†</sup> (%)	156/267 (58)	182/268 (68)	156/269 (58)
Соотношение шансов по сравнению с EP (95% CI) <sup>‡</sup>	1·02 (0·72–1·44)	1·53 (1·08–2·18)	–
Лучший объективный ответ, n (%)			
Полный ответ	8 (3)	7 (3)	2 (1)
Частичный ответ	148 (55)	175 (65)	154 (57)
Стабилизация заболевания в течение по меньшей мере 6 недель	32 (12)	20 (7)	42 (16)
Неподтвержденный ответ	42 (16)	31 (12)	33 (12)
Прогрессирование заболевания	29 (11)	32 (12)	31 (12)
Не поддается оценке	9 (3)	3 (1)	7 (3) <sup>§</sup>
Наилучшее уменьшение размера целевого очага по сравнению с исходным уровнем, %			
Медианное значение (IQR)	–59·3 (–73·6, –40·0)	–60·4 (–72·9, –44·3)	–55·9 (–71·3, –35·8)
Среднее значение (SD)	–56·3 (25·10)	–57·0 (24·59)	–52·1 (26·20)
Медианное значение (95% CI) продолжительности ответа, месяцы <sup>¶</sup>	5·2 (4·9–5·6)	5·1 (4·9–5·3)	5·1 (4·8–5·3)
Остающиеся в фазе ответа, % (95% CI) <sup>¶</sup>			
6 месяцев	40·2 (32·4–47·8)	39·3 (32·2–46·3)	34·7 (27·1–42·4)
12 месяцев	24·9 (18·4–32·0)	23·2 (17·3–29·7)	7·3 (3·8–12·4)
24 месяца	17·2 (11·4–24·0)	13·5 (8·7–19·3)	3·9 (1·4–8·4)

Включенные данные относятся к подтвержденным ответам, кроме случаев, когда указано иное. EP = этопозид плюс либо цисплатин, либо карбоплатин.

\*Объективный ответ по оценке исследователя согласно Критериям оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1, определяется пациентами с полным ответом или частичным ответом по меньшей мере за одно посещение (неподтвержденные ответы); в

случае подтвержденных ответов подтверждающее сканирование требовалось не ранее, чем через 4 недели после первоначального ответа.

†N = пациенты с измеримым заболеванием на исходном уровне

‡Соотношения шансов и значения 95% CI были рассчитаны с использованием модели логистической регрессии с поправкой на запланированное средство на основе платины (карбоплатин или цисплатин); при соотношении шансов > 1 предпочтительна иммунотерапия. §Включается один пациент с неподтвержденным ответом (не поддается оценке из-за отсутствия дополнительных оценок).

¶Оценено с использованием метода Каплана-Мейера.

**[000168]** Безопасность

**[000169]** АЕ, связанные с лечением, серьезные АЕ и АЕ, которые приводят к прекращению лечения, описаны в **таблице 8**.

**[000170]** Таблица 8. Нежелательные явления, связанные с лечением (безопасность в популяции)

	Дурвалумаб + тремелиумаб + ЕР (n=266)		Дурвалумаб + ЕР (n=265)		ЕР (n=266)	
	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести
Любое событие, связанное с лечением, n (%)	240 (90)	147 (55)	237 (89)	121 (46)	239 (90)	138 (52)
Любое серьезное событие, связанное с лечением, n (%)	67 (25)	55 (21)	35 (13)	25 (9)	50 (19)	45 (17)
Любое событие, связанное с лечением, которое приводит к прекращению лечения, n (%)*	43 (16)	26 (10)	16 (6)	3 (1)	13 (5)	4 (2)
Любое событие, связанное с лечением, которое приводит к смерти, n (%) <sup>†</sup>	12 (5)	–	6 (2)	–	2 (1)	–

	Дурвалумаб + тремелимуаб + EP (n=266)		Дурвалумаб + EP (n=265)		EP (n=266)	
	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести
Нежелательные явления, связанные с лечением, с частотой возникновения $\geq 5\%$ в любой категории по степени тяжести или явления 3 или 4 степени тяжести с частотой возникновения $\geq 2\%$ в любой группе, n (%) <sup>‡</sup>						
Нейтропения	110 (41)	81 (30)	104 (39)	61 (23)	116 (44)	86 (32)
Анемия	84 (32)	27 (10)	85 (32)	21 (8)	103 (39)	38 (14)
Алопеция	72 (27)	0	75 (28)	3 (1)	85 (32)	2 (1)
Тошнота	66 (25)	3 (1)	74 (28)	0	74 (28)	5 (2)
Тромбоцитопения	49 (18)	22 (8)	37 (14)	14 (5)	48 (18)	24 (9)
Утомляемость	41 (15)	2 (1)	30 (11)	2 (1)	36 (14)	3 (1)
Снижение аппетита	33 (12)	2 (1)	33 (12)	1 (<1)	35 (13)	1 (<1)
Лейкопения	31 (12)	15 (6)	36 (14)	15 (6)	32 (12)	14 (5)
Рвота	25 (9)	2 (1)	32 (12)	0	38 (14)	2 (1)
Астения	23 (9)	3 (1)	27 (10)	2 (1)	31 (12)	2 (1)
Запор	25 (9)	1 (<1)	23 (9)	0	24 (9)	0
Диарея	33 (12)	7 (3)	17 (6)	2 (1)	15 (6)	2 (1)
Уменьшенное количество нейтрофилов	11 (4)	11 (4)	24 (9)	16 (6)	28 (11)	17 (6)
Фебрильная нейтропения	15 (6)	12 (5)	15 (6)	13 (5)	17 (6)	17 (6)
Гипертиреоз	24 (9)	1 (<1)	22 (8)	0	0	0
Сыпь	30 (11)	3 (1)	10 (4)	0	6 (2)	0
Гипотиреоз	22 (8)	2 (1)	23 (9)	0	0	0
Зуд	26 (10)	0	11 (4)	0	4 (2)	0
Уменьшенное количество лейкоцитов	9 (3)	8 (3)	12 (5)	4 (2)	17 (6)	6 (2)
Парестезия	9 (3)	1 (<1)	14 (5)	0	11 (4)	0

	Дурвалумаб + тремелиумаб + ЕР (n=266)		Дурвалумаб + ЕР (n=265)		ЕР (n=266)	
	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести	Любая степень тяжести	3 или 4 степень тяжести
Уменьшенное количество тромбоцитов	6 (2)	3 (1)	14 (5)	4 (2)	13 (5)	6 (2)
Повышенный уровень липазы	7 (3)	5 (2)	10 (4)	8 (3)	2 (1)	1 (<1)

Перечислены все нежелательные явления, оцененные исследователем как возможно связанные с любым исследуемым препаратом, которые имели место в течение периода лечения и в течение 90 дней после последней дозы исследуемого препарата или до начала любой последующей терапии (в зависимости от того, что произошло раньше).

ЕР = этопозид плюс либо цисплатин, либо карбоплатин.

†Нежелательными явлениями, связанными с лечением и приводящими к смерти, были наступление смерти, фебрильная нейтропения и легочная эмболия у каждого второго пациента и энтероколит, общее ухудшение физического здоровья/синдром полиорганной недостаточности, пневмония, пневмонит/гепатит, дыхательная недостаточность и внезапная смерть у каждого пациента из группы дурвалумаб плюс тремелиумаб плюс ЕР; остановка сердца, обезвоживание, гепатотоксичность, интерстициальное заболевание легких, панцитопения и сепсис у каждого пациента в группе дурвалумаб плюс ЕР; и панцитопения и тромбоцитопения/кровотечение у каждого пациента в группе ЕР.

‡События перечислены в порядке убывания по частоте возникновения во всех группах лечения.

#### [000171] Обсуждение

[000172] CASPIAN – первое ключевое исследование, демонстрирующее значительное преимущество в отношении выживаемости при блокаде PD-1/PD-L1 с помощью химиотерапии в виде комбинации этопозида и карбоплатина или цисплатина на выбор.

Это является важным терапевтическим прогрессом, учитывая, что за последние годы (2014–2016 гг.) химиотерапия, включающая цисплатин, применялась к 27–42% пациентов в терапии первой линии при ES-SCLC в разных регионах по всему миру (DiBonaventura MD, Shah-Manek B, Higginbottom K, Penrod JR, Yuan Y. Adherence to recommended clinical guidelines in extensive disease small-cell lung cancer across the US, Europe, and Japan. *Ther Clin Risk Manag* 2019; **15**: 355-66).

[000173] Комбинация Д+ЕР достигла первичной конечной точки улучшения выживаемости по сравнению с исключительно ЕР при запланированном промежуточном

анализе (Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **394**: 1929-39). Такой обновленный анализ с медианным периодом наблюдения длительностью больше 2 лет продемонстрировал устойчивое улучшение OS в случае Д+ЕР. Доля выживших пациентов была численно выше в случае Д+ЕР по сравнению с ЕР во всех временных точках анализа Landmark; показатель OS через 24 месяца составлял 22,2% в случае Д+ЕР по сравнению с 14,4% в случае ЕР, а разделение кривых Каплана-Мейера сохранялось до конца наблюдения. Преимущество OS в случае Д+ЕР по сравнению с ЕР постоянно демонстрировалось во всех подгруппах пациентов, включая тех, кого лечили цисплатином, и тех, у кого имелись метастазы в головной мозг на исходном уровне. В обновленном анализе показатель PFS оставался предпочтительным при Д+ЕР по сравнению с ЕР, причем HR составлял 0,80 (95% CI 0,66–0,96). Показатели PFS были численно выше в случае Д+ЕР по сравнению с ЕР через 12 месяцев (17,9% по сравнению с 5,3%) и 24 месяца (11,0% по сравнению с 2,9%). Как неподтвержденные, так и подтвержденные показатели частоты объективного ответа были на примерно 10% выше в случае Д+ЕР по сравнению с ЕР, что согласуется с промежуточным анализом. Кроме того, доля пациентов, остающихся в фазе ответа, была выше в случае Д+ЕР, чем в случае ЕР, как через 12 месяцев (23,2% по сравнению с 7,3%), так и через 24 месяца (13,5% по сравнению с 3,9%). После дополнительного года наблюдения комбинация Д+ЕР продолжала демонстрировать контролируемый профиль безопасности, который соответствовал промежуточному анализу и установленным профилям безопасности отдельных средств.

**[000174]** "Хвосты" кривых OS по методу Каплана-Мейера для обеих групп иммунотерапии были одинаковыми, причем в каждой группе через 24 месяца оставались в живых более 20% пациентов. Это свидетельствует о стойкой, длительной пользе для пациентов с ES-SCLC добавления дурвалумаба к ЕР с последующим поддерживающим лечением с помощью дурвалумаба при удобном режиме дозирования "один раз в 4 недели". Устойчивая польза заслуживает особенного внимания в условиях этого агрессивного заболевания, поскольку в течение длительного времени было трудно продемонстрировать пользу в виде долгосрочной выживаемости. Сходство между группами иммунотерапии также наблюдалось по "хвостам" кривых PFS по методу Каплана-Мейера. Наблюдение, что почти у 20% пациентов не происходило прогрессирования заболевания спустя 12 месяцев в обеих группах дурвалумаба (по сравнению с 5% в группе ЕР), и что у многих из этих пациентов не происходило

прогрессирования даже через 24 месяца, свидетельствует о том, что имеется некоторая доля пациентов с ES-SCLC, которые получают долгосрочную клиническую пользу от Д + EP.

**[000175]** Это также первый отчет об исследовании фазы 3, в котором оценивали двойную блокаду контрольных точек иммунного ответа в сочетании с химиотерапией при ES-SCLC. Хотя медианное значение OS в случае Д+Т+EP по сравнению с EP было схожим, кривая Каплана-Мейера для группы Д+Т+EP начала отделяться от кривой EP через 10 месяцев, и, что примечательно, показатель OS через 24 месяца составлял 23,4% в случае Д+Т+EP по сравнению с 14,4% в случае EP. Показатель HR для PFS составлял 0,84 для Д+Т+EP по сравнению с EP, и соответствующий 95% CI превышал 1 (0,70–1,01). Как и в случае с OS, наблюдалось позднее разделение кривых Каплана-Мейера, а показатели PFS через 12 и 24 месяца были численно выше в случае Д+Т+EP по сравнению с EP (16,9% по сравнению с 5,3% и 11,5% по сравнению с 2,9% соответственно). Между группами Д+Т+EP и EP в подтвержденной частоте объективных ответов или средней продолжительности ответа наблюдалось сходство. Однако доля пациентов, остающихся в фазе ответа, была выше в случае Д+Т+EP, нежели в случае EP, как через 12, так и через 24 месяца.

**[000176]** В заключение, результаты этого рандомизированного открытого исследования фазы 3 демонстрируют устойчивую пользу с точки зрения OS при добавлении дурвалумаба к EP у пациентов с ES-SCLC по сравнению с надежной контрольной группой. Выводы в отношении безопасности во всех группах соответствовали известным профилям безопасности отдельных лекарственных средств. Эти результаты являются основанием к использованию Д + EP в качестве нового стандарта лечения для терапии первой линии ES-SCLC, причем предлагается гибкость выбора средства на основе платины и график поддерживающего введения дозы один раз в 4 недели, что расширяет возможности лечения для пациентов и врачей.

**[000177]** *Другие аспекты*

**[000178]** Из вышеприведенного описания будет очевидным, что в настоящее изобретение, описанное в данном документе, можно вносить видоизменения и модификации для его адаптации к различным вариантам применения и условиям. Такие аспекты также находятся в пределах объема нижеследующей формулы изобретения.

**[000179]** Изложение перечня элементов в любом определении переменной в данном документе включает определения такой переменной в качестве любого отдельного элемента или комбинации (или подкомбинации) перечисленных элементов. Изложение

аспекта в данном документе включает такой аспект в качестве любого отдельного аспекта или в комбинации с любыми другими аспектами или их частями.

**[000180]** Все патенты и публикации, упоминаемые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый независимый патент и публикация были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

**[000181]** SEQ ID NO: 1 –

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPD  
RFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK

**[000182]** SEQ ID NO: 2 -

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE  
KYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQG  
TLVTVSS

**[000183]** SEQ ID NO: 3 - VH CDR1 - GFTFSRYWMS

**[000184]** SEQ ID NO: 4 – VH CDR2 - NIKQDGSEKYYVDSVKG

**[000185]** SEQ ID NO: 5 – VH CDR3 - EGGWFGELAFDY

**[000186]** SEQ ID NO: 6 – VL CDR1 - RASQRVSSSYLA

**[000187]** SEQ ID NO: 7 – VL CDR2 - DASSRAT

**[000188]** SEQ ID NO: 8 – VL CDR3 - QQYGSLPWT

## Формула изобретения

1. Способ продления выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью
  - a) антитела к PD-L1 человека и
  - b) этопозида и терапевтического средства на основе платины (EP).
2. Способ по п. 1, где терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин.
3. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.
4. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека содержит:  
CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.
5. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.
6. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно один раз в три недели (Q3W).
7. Способ по п. 1, где антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W.
8. Способ по любому из п. 6 или п. 7, где способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека.

9. Способ по любому из пп. 6-8, где внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.
10. Способ по любому из пп. 6-9, дополнительно включающий введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов введения Q3W.
11. Способ по любому из пп. 6-9, дополнительно включающий введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W.
12. Способ по п. 11, где антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелимумаб.
13. Способ по п. 12, где тремелимумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг.
14. Способ по п. 12, где тремелимумаб вводят в дозе, составляющей 1 мг/кг.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий проведение пациенту профилактического краниального облучения.
16. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека.
17. Способ по п. 16, где антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>) или ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>).
18. Способ по п. 1, где PFS увеличивается на по меньшей мере приблизительно пять месяцев по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.
19. Способ продления общей выживаемости (OS) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью
  - a) антитела к PD-L1 человека и
  - b) этопозиды и терапевтического средства на основе платины (EP).

20. Способ по п. 19, где терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин.
21. Способ по п. 19, где антитело к PD-L1 человека содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.
22. Способ по п. 19, где антитело к PD-L1 человека содержит:  
CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.
23. Способ по п. 19, где антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.
24. Способ по п. 19, где антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W.
25. Способ по п. 19, где антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W.
26. Способ по любому из п. 24 или п. 25, где способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека.
27. Способ по любому из пп. 24-26, где внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.
28. Способ по любому из пп. 24-27, дополнительно включающий введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов введения Q3W.

29. Способ по любому из пп. 24-27, дополнительно включающий введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W.
30. Способ по п. 29, где антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелимумаб.
31. Способ по п. 30, где тремелимумаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг.
32. Способ по п. 30, где тремелимумаб вводят в дозе, составляющей 1 мг/кг.
33. Способ по любому из пп. 19-32, дополнительно включающий проведение пациенту профилактического краниального облучения.
34. Способ по любому из пп. 19-33, дополнительно включающий лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека.
35. Способ по п. 34, где антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>) или ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>).
36. Способ по п. 19, где OS продлевается на по меньшей мере приблизительно три месяца по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.
37. Способ увеличения общей частоты ответа (ORR) у пациента с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии (ES-SCLC), включающий лечение пациента с помощью
- a) антитела к PD-L1 человека и
  - b) этопозиды и терапевтического средства на основе платины (EP).
38. Способ по п. 37, где терапевтическое средство на основе платины содержит цисплатин и/или карбоплатин.
39. Способ по п. 37, где антитело к PD-L1 человека содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и

вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

40. Способ по п. 37, где антитело к PD-L1 человека содержит: CDR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4; и CDR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и CDR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

41. Способ по п. 37, где антитело к PD-L1 человека представляет собой дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.

42. Способ по п. 37, где антитело к PD-L1 человека вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 1500 мг, внутривенно Q3W.

43. Способ по п. 37, где антитело к PD-L1 человека вводят в дозе, составляющей 20 мг/кг, внутривенно Q3W.

44. Способ по любому из п. 42 или п. 43, где способ включает 4 цикла введения антитела к PD-L1 человека.

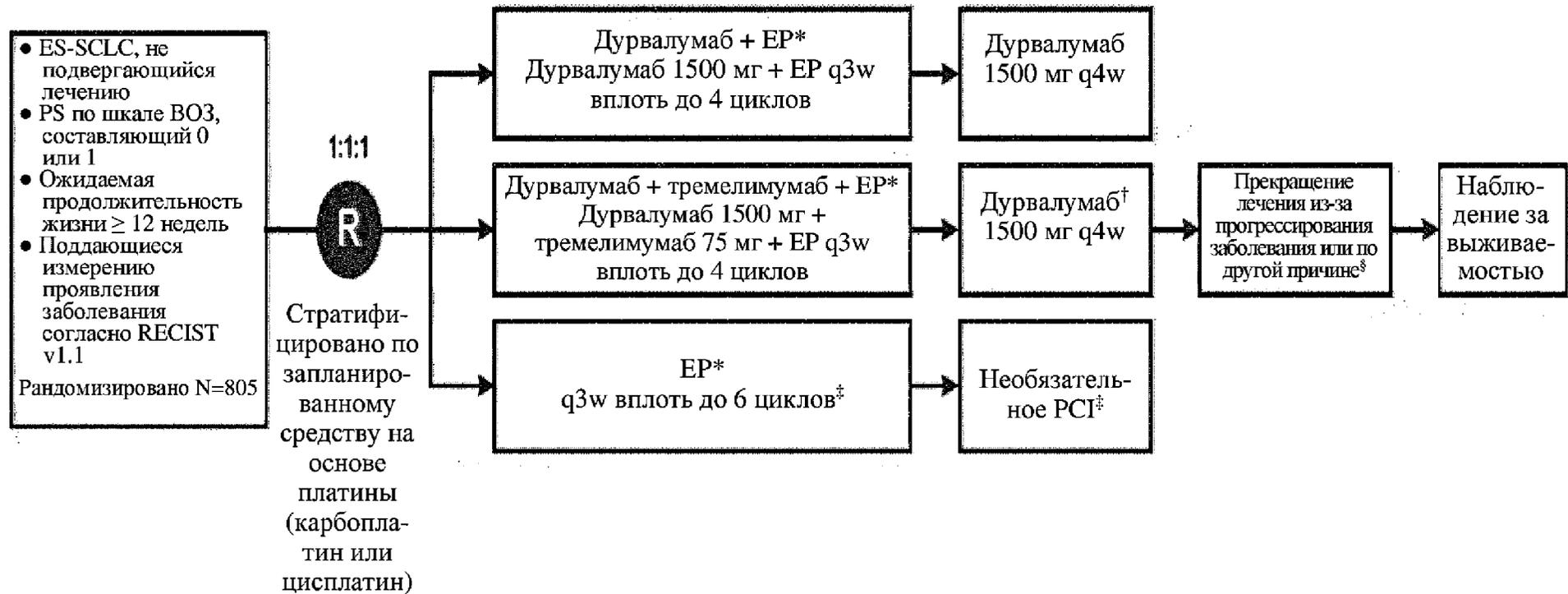
45. Способ по любому из пп. 42-44, где внутривенно вводят EP в дозе, содержащей 80-100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды, и карбоплатин, соответствующий площади под кривой 5-6 мг/мл/мин., или цисплатин, 75-80 мг/м<sup>2</sup>, на дозу антитела к PD-L1 человека.

46. Способ по любому из пп. 42-45, дополнительно включающий введение 1500 мг антитела к PD-L1 человека внутривенно Q4W после завершения 4 циклов лечения.

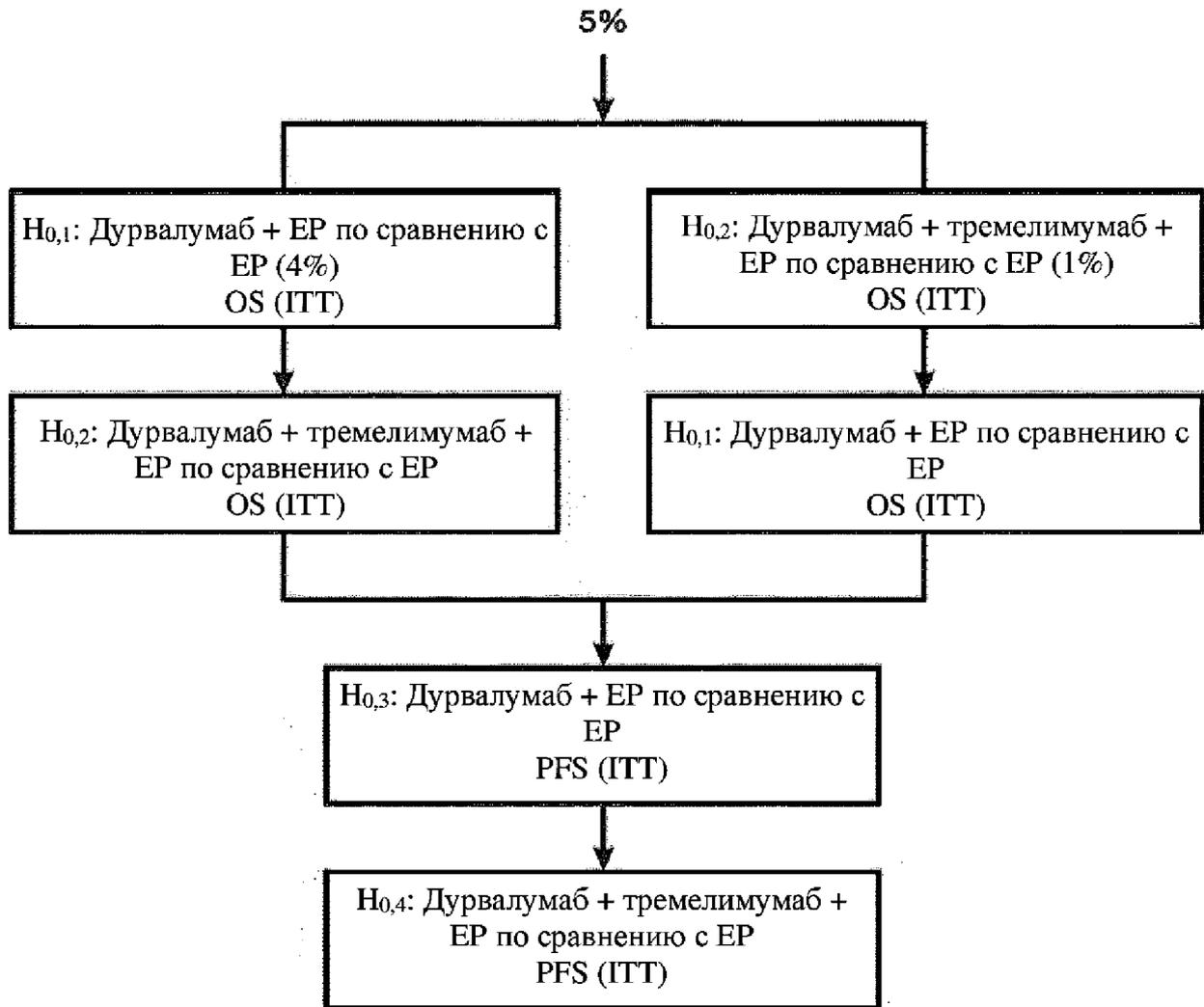
47. Способ по любому из пп. 42-45, дополнительно включающий введение антитела к CTLA-4 человека внутривенно Q3W.

48. Способ по п. 47, где антитело к CTLA-4 человека представляет собой тремелимумаб.

49. Способ по п. 48, где тремелимуаб вводят в виде фиксированной дозы, составляющей 75 мг.
50. Способ по п. 48, где тремелимуаб вводят в дозе, составляющей 1 мг/кг.
51. Способ по любому из пп. 37-50, дополнительно включающий проведение пациенту профилактического краниального облучения.
52. Способ по любому из пп. 37-51, дополнительно включающий лечение пациента с помощью антитела к PD-1 человека.
53. Способ по п. 52, где антитело к PD-1 человека содержит пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>) или ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>).
54. Способ по п. 37, где ORR увеличивается на по меньшей мере 10% по сравнению с лечением с помощью исключительно EP.
55. Способ лечения ES-SCLC у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту дурвалумаба и EP, где дурвалумаб и EP вводят в качестве терапии первой линии, и необязательно введение пациенту тремелимуаба.



ФИГ. 1

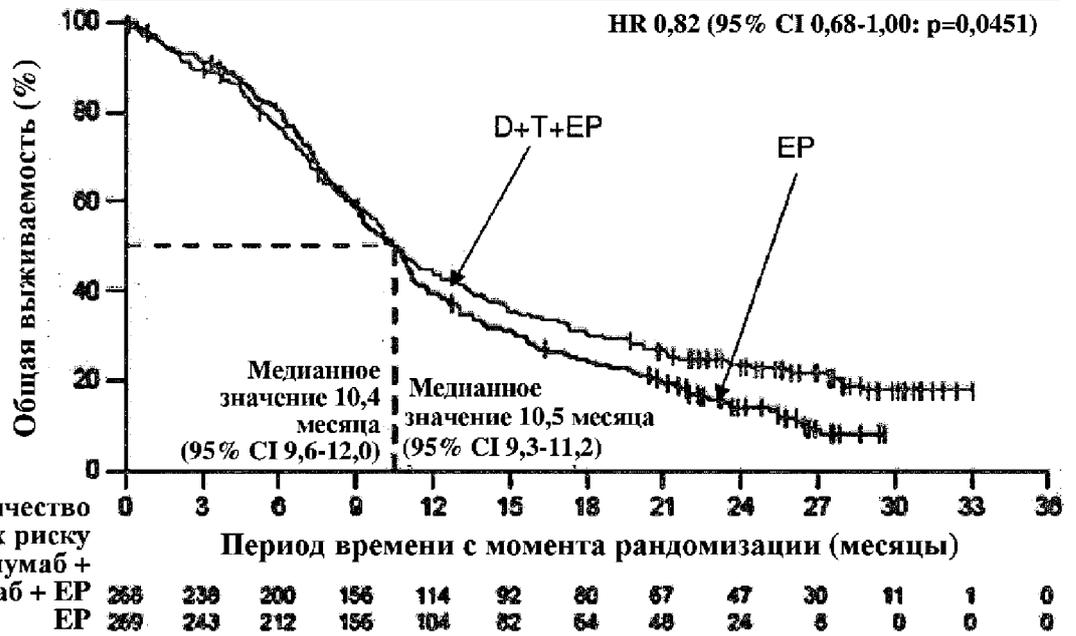


ФИГ. 2

**A**

Общая выживаемость согласно анализу Landmark

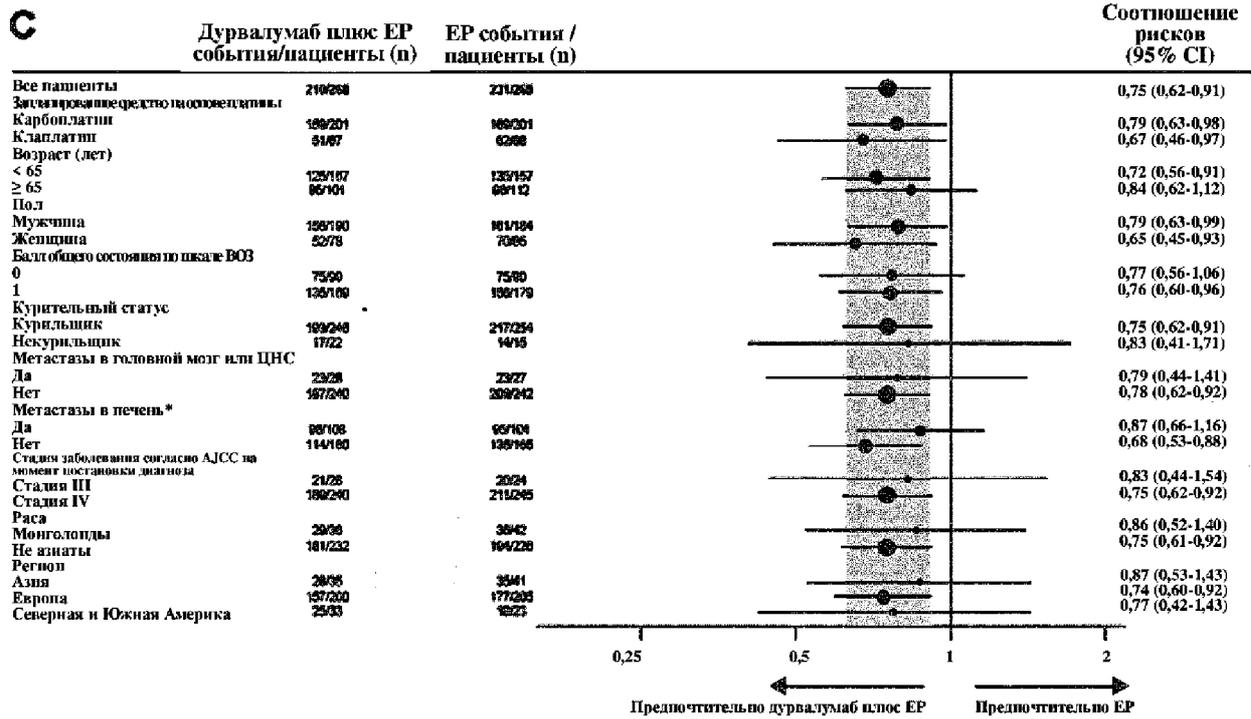
	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
— Дурвалумаб + тремелимуаб + EP	43,8% (95% CI 37,7-49,7)	30,7% (95% CI 25,2-36,4)	23,4% (95% CI 18,4-28,8)
— EP	39,3% (95% CI 33,4-45,1)	24,8% (95% CI 19,7-30,1)	14,4% (95% CI 10,3-19,2)



ФИГ. 3



ФИГ. 3 (продолж.)

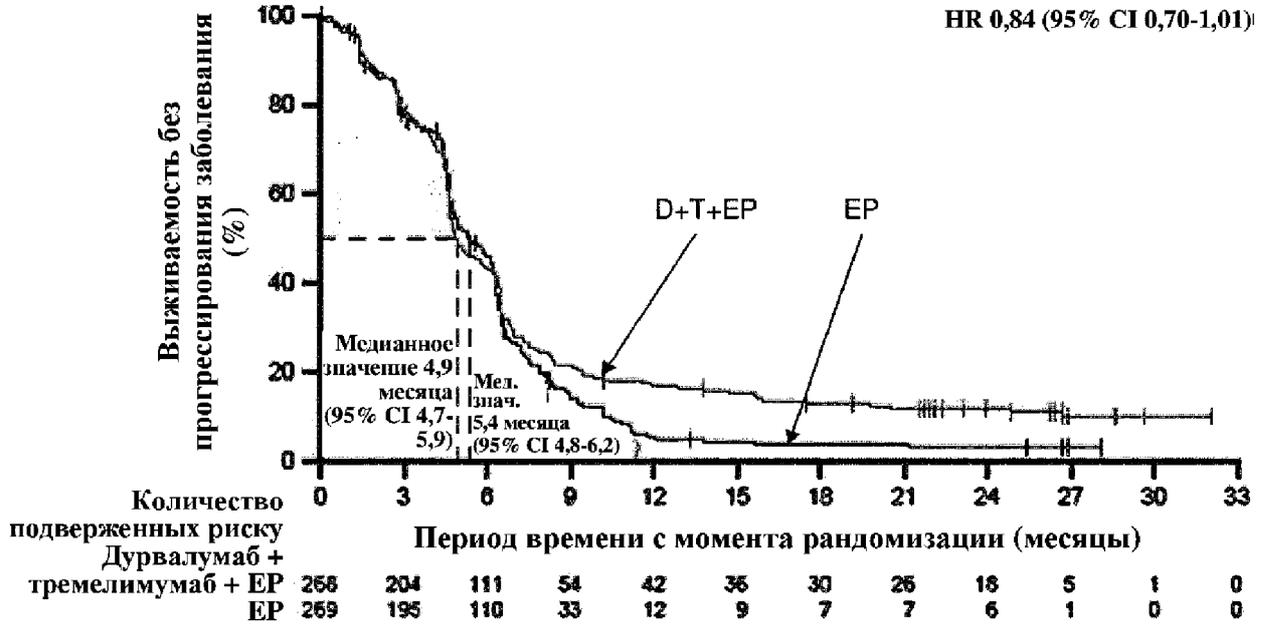


ФИГ. 3 (продолж.)

**A**

PFS согласно анализу Landmark	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
— Дурвалумаб + тремелимуаб + EP	43,2% (95% CI 37,1-49,1)	16,9% (95% CI 12,6-21,7)	11,5% (95% CI 7,9-15,8)
— EP	45,8% (95% CI 39,5-51,9)	5,3% (95% CI 2,9-8,8)	2,9% (95% CI 1,2-5,8)

HR 0,84 (95% CI 0,70-1,01)

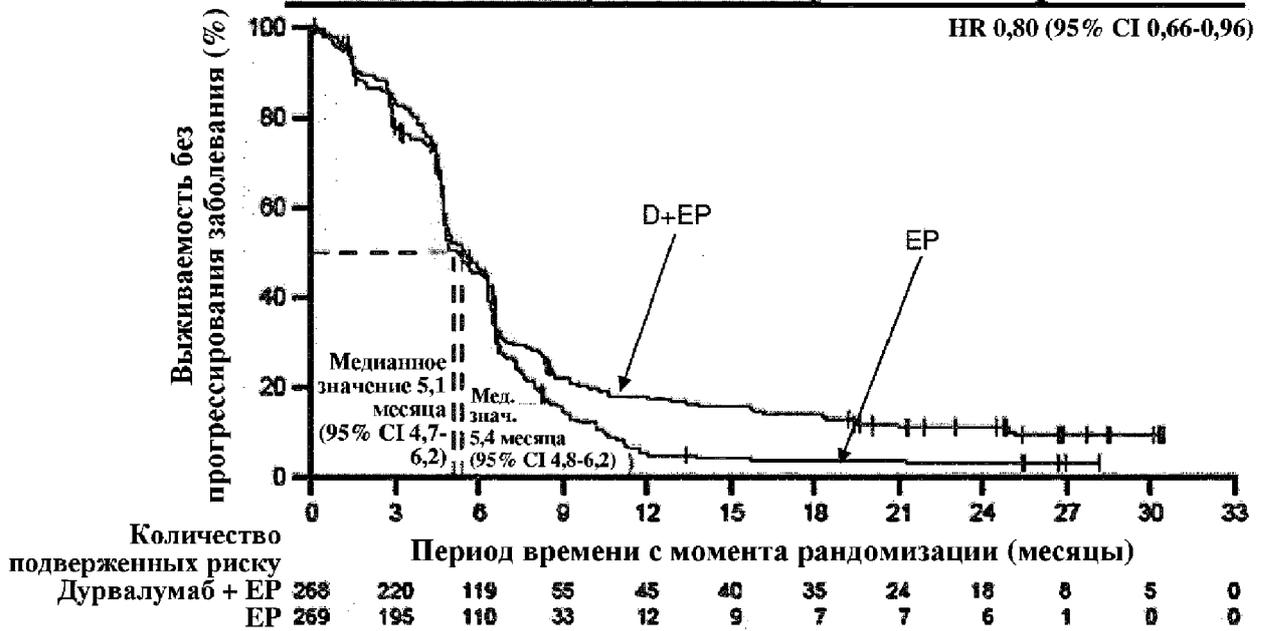


ФИГ. 4

**B**

PFS согласно анализу Landmark	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
—+ Дурвалумаб + EP	45,4% (95% CI 39,3-51,3)	17,9% (95% CI 13,5-22,8)	11,0% (95% CI 7,5-15,2)
—+ EP	45,8% (95% CI 39,5-51,9)	5,3% (95% CI 2,9-8,8)	2,9% (95% CI 1,2-5,8)

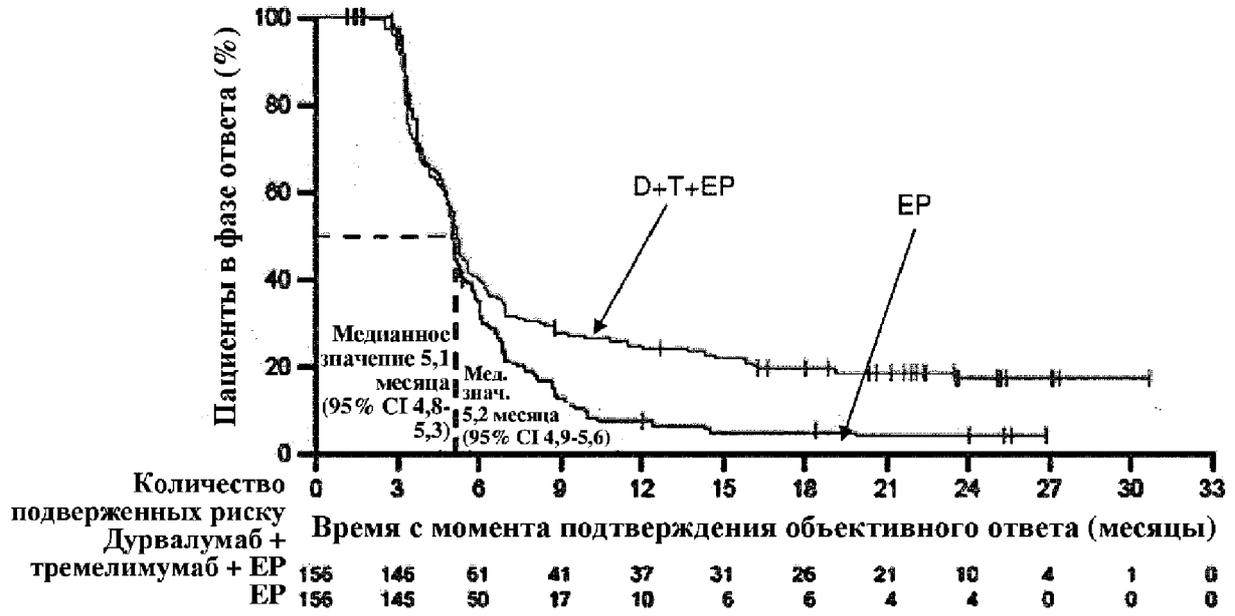
HR 0,80 (95% CI 0,66-0,96)



ФИГ. 4 (продолж.)

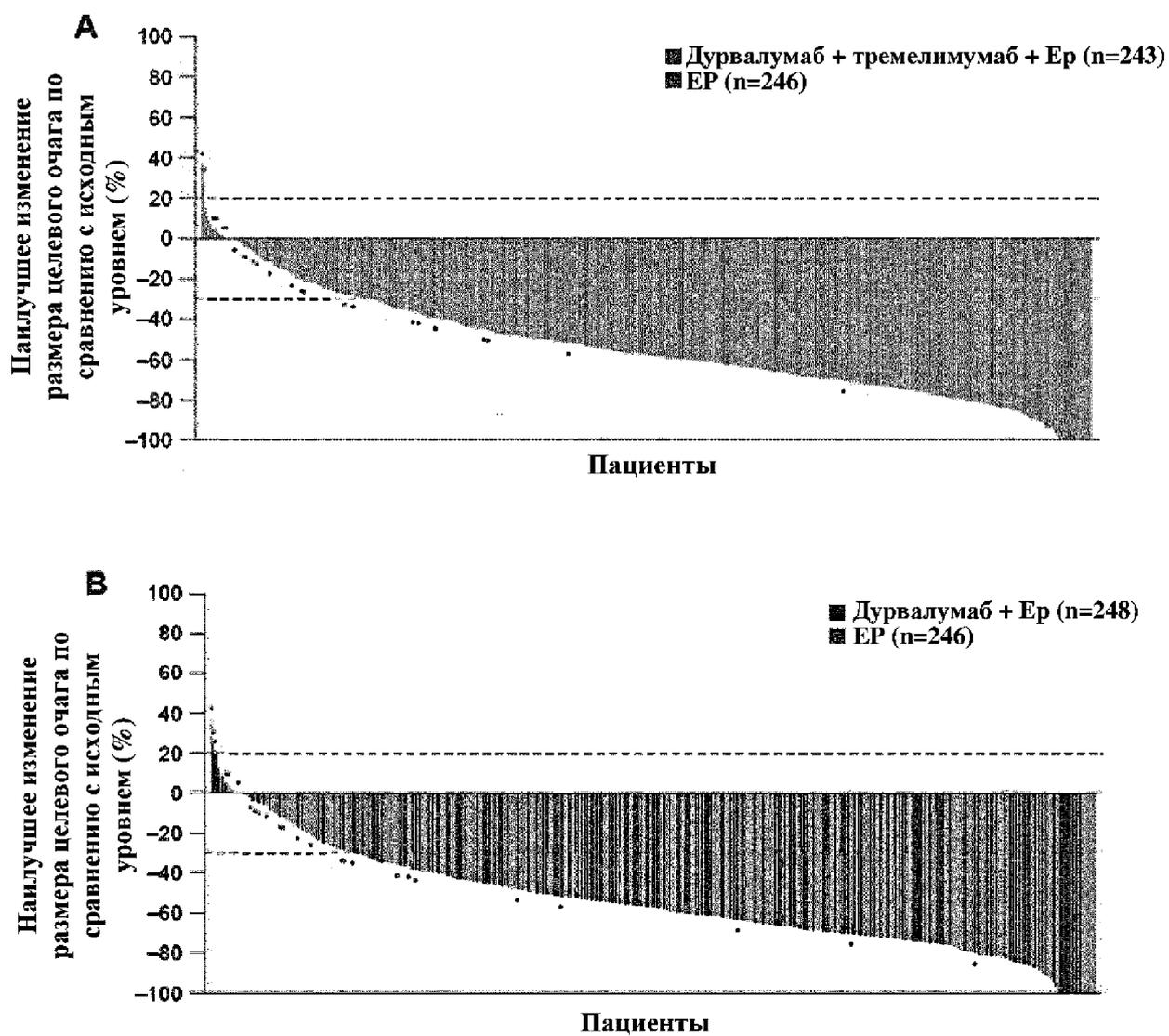
**С**

Остающиеся в фазе ответа	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Дурвалумаб + тремелимуаб + EP	24,9% (95% CI 18,4-32,0)	17,2% (95% CI 11,4-24,0)
EP	7,3% (95% CI 3,8-12,4)	3,9% (95% CI 1,4-8,4)

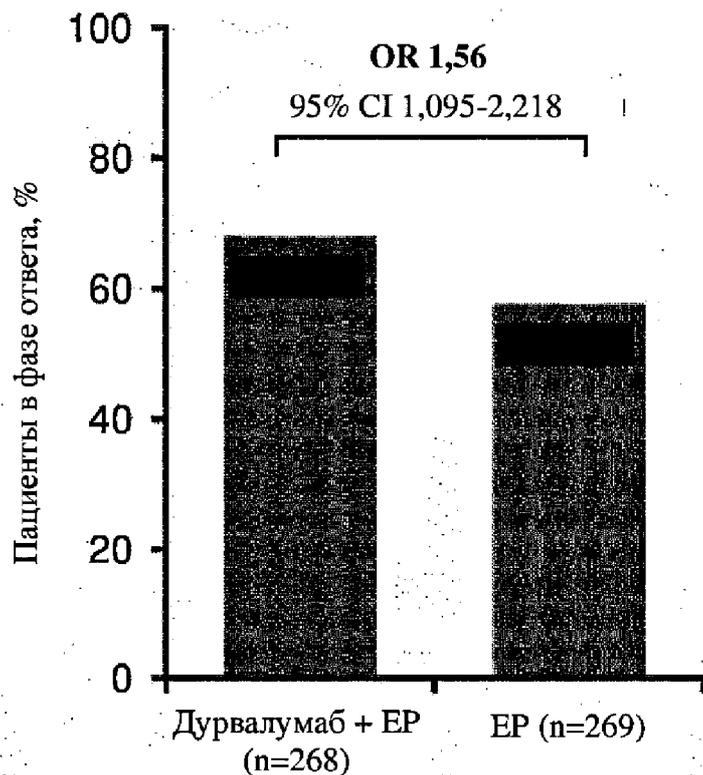


ФИГ. 4 (продолж.)

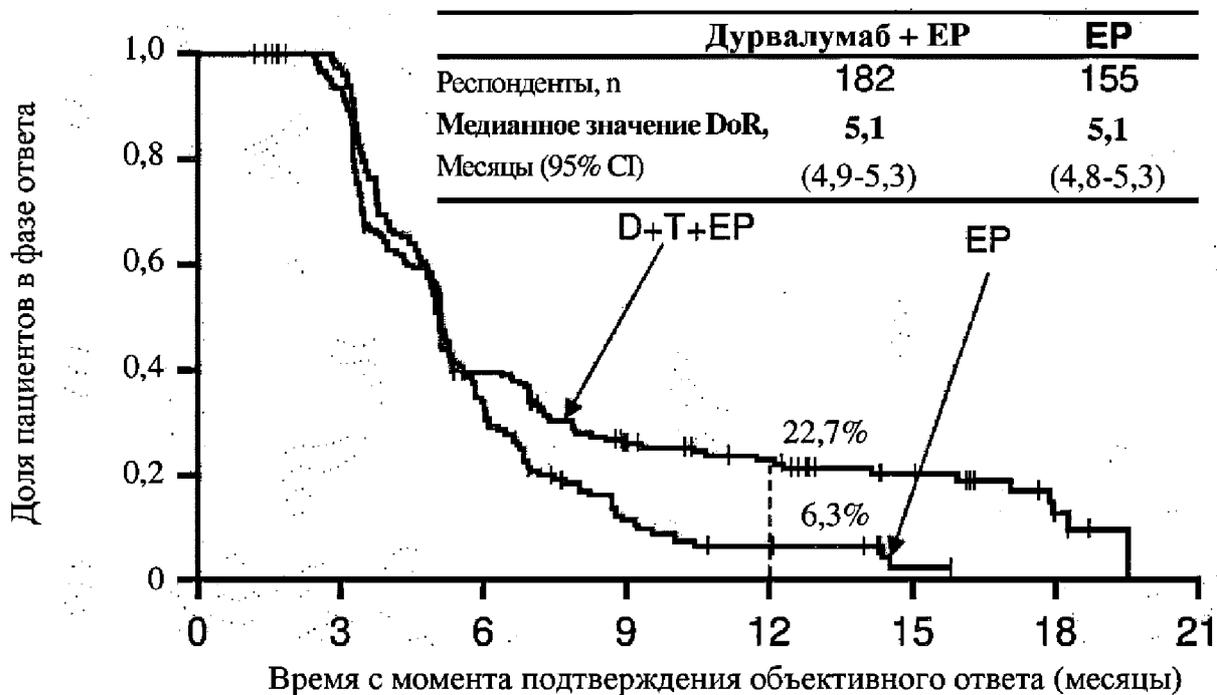




ФИГ. 5



ФИГ. 6А



№ в случае риска								
D+EP	182	170	70	38	28	16	4	0
EP	155	144	48	14	7	1	0	0

ФИГ. 6В