

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292379** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.11.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/513* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.05

(54) **КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА LSD-1 И НИВОЛУМАБА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МРЛ И/ИЛИ ПНМРЛ**

(31) **62/986,541**

(32) **2020.03.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/021101**

(87) **WO 2021/178807 2021.09.10**

(71) Заявитель:
**СЕЛДЖЕН КВОНТИСЕЛ РИСЁРЧ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Филварофф Эллен, Арончик Ида, Чоу
Трейси, Олсон Эрик, Фокс Брайан,
Ванг Мария (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Изобретение в основном относится к ингибитору лизин-специфической деметилазы-1 (LSD-1) или его фармацевтически приемлемой соли и ниволумабу для применения в способах лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) и/или плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (ПНМРЛ).

A1

202292379

202292379

A1

**КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА LSD-1 И НИВОЛУМАБА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ МРЛ И/ИЛИ ПНМРЛ**

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритетное преимущество предварительной заявки США 62/986541, поданной 6 марта 2020 года, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящая заявка в основном относится к способам лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) и/или плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (ПНМРЛ) с помощью комбинации ингибитора лизин-специфической деметилазы-1 (LSD-1) или его фармацевтически приемлемой соли и ниволумаба.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Рак легких является наиболее распространенным раком в мире приблизительно с 1,8 миллионов новых диагнозов и 1,59 миллионов смертей в 2012 году, что соответствует третьей по величине заболеваемости среди различных видов рака и наиболее частой смертности, связанной с различными видами рака.

[0004] Мелкоклеточный рак легких представляет собой агрессивную высокозлокачественную нейроэндокринную опухоль, связанную с коротким временем удвоения, быстрорастущей фракцией и ранним развитием распространенных метастазов, которые способствуют крайне неблагоприятному прогнозу. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) делит рак легких на 2 основных класса в зависимости от его биологии, терапии и прогноза: мелкоклеточный рак легких (МРЛ) и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

[0005] Мелкоклеточный рак легких представляет собой агрессивную высокозлокачественную нейроэндокринную опухоль, связанную с коротким временем удвоения, быстрорастущей фракцией и ранним развитием распространенных метастазов, которые способствуют крайне неблагоприятному прогнозу. Эти аспекты МРЛ, а также ограниченный успех современных методов лечения подчеркивают неудовлетворенную медицинскую потребность в разработке новых терапевтических средств для МРЛ, особенно при рецидивах заболевания.

[0006] Немелкоклеточный рак легких составляет от 80% до 90% рака легких и включает два основных типа: (1) неплоскоклеточную карциному (включая аденокарциному, крупноклеточную карциному, другие типы клеток); и (2) плоскоклеточную (эпидермоидную) карциному. Плоскоклеточная гистология связана с более короткой выживаемостью, чем неплоскоклеточная гистология.

[0007] Распространенный плоскоклеточный немелкоклеточный рак легких (ПНМРЛ) остается стойким заболеванием. В то время как лечение неплоскоклеточного НМРЛ выиграло от успехов в двойной химиотерапии (пеметрексед и платина), таргетной терапии VEGF (бевацизумаб) и профилирования опухоли с мутациями, подходящими для терапевтических вмешательств (например, EGFRmut, ALK, BRAF, ROS1), этого не произошло в случае ПНМРЛ. Вместе эти факторы делают ПНМРЛ особенно сложной задачей, так что новые способы лечения, особенно ИКТ и их комбинации, могут иметь большое значение.

[0008] Рак легких на ранних стадиях может протекать бессимптомно. Таким образом, большинству пациентов диагноз ставят на поздних стадиях, которые не поддаются хирургическому лечению, и имеют плохой прогноз. Несмотря на недавние достижения в области таргетной и иммуноопосредованной терапии, такой как антитела к белку 1 программируемой гибели клеток (PD1)/лиганду 1 программируемой гибели клеток (PD-L1), у большинства пациентов с солидной опухолью не достигают длительно контролируемого эффекта. Хотя цитотоксическая химиотерапия остается важным способом контроля как при первой так и при второй линии лечения для пациентов с МРЛ, длительный контроль заболевания ограничен. Кроме того, несмотря на то, что химиотерапия, таргетная терапия и/или терапия антителами к PD-1/PD-L1 обеспечивают длительную пользу для пациентов с НМРЛ, у большинства пациентов с НМРЛ в конечном итоге произойдет прогрессирование из-за механизмов резистентности и они погибнут из-за заболевания.

[0009] Таким образом, сохраняется потребность в более эффективных способах лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) и/или плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (ПНМРЛ), и данное раскрытие удовлетворяет эту потребность.

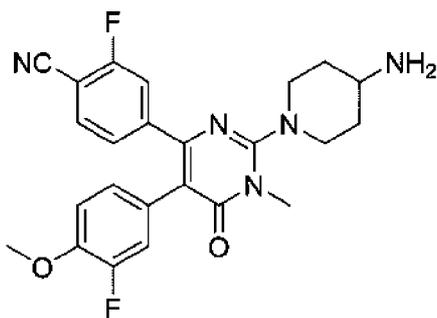
Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0010] Настоящая заявка в основном относится к способам лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) и/или плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (ПНМРЛ). Способы предусматривают введение ингибитора лизин-специфической деметилазы-1 (LSD-1) или его фармацевтически приемлемой соли и ниволумаба.

[0011] В аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются

способы лечения пациентов с мелкоклеточным раком легких (МРЛ) и/или плоскоклеточным немелкоклеточным раком легких (ПНМРЛ).

[0012] В одном из аспектов предлагается способ лечения субъекта с мелкоклеточным раком легких (МРЛ) и/или плоскоклеточным немелкоклеточным раком легких (ПНМРЛ), предусматривающий: (а) введение субъекту ингибитора LSD-1; и (b) одновременное или последовательное введение ниволумаба; где ингибитор LSD-1 представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его безилатную соль. В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят до ингибитора LSD-1, в некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят после ингибитора LSD-1, и в некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят одновременно с ингибитором LSD-1.

[0013] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет любое из следующего: (а) полный ответ (ПО) по оценке с помощью критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1; (b) исчезновение всех целевых очагов; и/или (c) уменьшение целевых и/или нецелевых патологических лимфоузлов по короткой оси до менее чем приблизительно 10 мм.

[0014] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет любое из следующего: (а) частичный ответ (ЧО) по оценке с помощью критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1; и/или (b) уменьшение, по меньшей мере, на 30% суммы диаметров целевых очагов с принятием за основу исходной суммы диаметров.

[0015] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет длительность ответа, определяемую временем от первого возникновения задокументированного объективного ответа до времени первого объективно задокументированного прогрессирования, как определено критериями оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1, или до смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит первым, где длительность ответа составляет: (а) приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5,

приблизительно 10, приблизительно 52 или больше недель; (b) по меньшей мере, приблизительно 1 неделю, по меньшей мере, приблизительно 2 недели, по меньшей мере, приблизительно 3 недели, по меньшей мере, приблизительно 4 недели, по меньшей мере, приблизительно 5 недель, по меньшей мере, приблизительно 6 недель, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, по меньшей мере, приблизительно 18 недель, по меньшей мере, приблизительно 24 недели, по меньшей мере, приблизительно 30 недель, по меньшей мере, приблизительно 36 недель, по меньшей мере, приблизительно 42 недели, по меньшей мере, приблизительно 48 недель или, по меньшей мере, приблизительно 54 недели; и/или (c) приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 18 недель, приблизительно 24 недели, приблизительно 30 недель, приблизительно 36 недель, приблизительно 42 недели, приблизительно 48 недель или приблизительно 54 недели.

[0016] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет выживаемость без прогрессирования, определяемую от первой дозы исследуемого лечения до даты первого объективно документированного прогрессирования опухоли, определяемого критериями оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит первым, где длительность выживаемости без прогрессирования составляет: (a) приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 52 или больше недель; (b) по меньшей мере, приблизительно 1 неделю, по меньшей мере, приблизительно 2 недели, по меньшей мере, приблизительно 3 недели, по меньшей мере, приблизительно 4 недели, по меньшей мере, приблизительно 5 недель, по меньшей мере, приблизительно 6 недель, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, по меньшей мере, приблизительно 18 недель, по меньшей мере, приблизительно 24 недели, по меньшей мере, приблизительно 30 недель, по меньшей мере, приблизительно 36 недель, по меньшей мере, приблизительно 42 недели, по меньшей мере, приблизительно 48 недель или, по меньшей мере, приблизительно 54 недели; и/или (c) приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 18 недель, приблизительно 24 недели, приблизительно 30 недель, приблизительно 36 недель, приблизительно 42 недели, приблизительно 48 недель или приблизительно 54 недели.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает любое из следующего: (a) ингибитор LSD-1 вводят перорально; (b) ингибитор LSD-1 вводят в форме таблетки или капсулы; (c) ингибитор LSD-1 вводят раз в неделю; и/или (d) ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 20 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 60 мг.

[0018] В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 40 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток; и/или (b) ингибитор LSD-1 вводят в сутки 1, 8, 15, и 22 в течение периода в 28 суток; и/или (c) повторяют период в 28 суток до тех пор, пока у субъекта есть полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) по оценке с помощью критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1.

[0019] В некоторых вариантах осуществления (a) ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 60 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток; и/или (b) ингибитор LSD-1 вводят в сутки 1, 8, 15, и 22 в течение периода в 28 суток; и/или (c) повторяют период в 28 суток до тех пор, пока у субъекта есть полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) по оценке с помощью критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1.

[0020] В некоторых вариантах осуществления (a) ниволумаб вводят внутривенно; и/или (b) ниволумаб вводят в форме инъекции; и/или (c) ниволумаб вводят раз в две недели или каждые четыре недели; и/или (d) ниволумаб вводят в дозе, по меньшей мере, приблизительно 240 мг или приблизительно 480 мг; и/или (e) ниволумаб вводят в дозе приблизительно 240 мг или приблизительно 480 мг.

[0021] В некоторых вариантах осуществления (a) ниволумаб вводят в дозе приблизительно 480 мг внутривенно раз в неделю в течение периода в 28 суток; и/или (b) ниволумаб вводят в сутки 1 в течение периода в 28 суток; и/или (c) повторяют период в 28 суток до тех пор, пока у субъекта есть полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) по оценке с помощью критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1.

[0022] В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует один или несколько следующих специфических уровней исходных характеристик: (a) экспрессия гена в периферической крови (гены, регулируемые LSD1, в PBMC) и/или в образцах опухоли (например, SOX-2, Notch1/2, ASCL1, POU2F2, YAP, NeuroD1, CgA, GRP, REST, HES1, HEY1); и/или (b) молекулярные особенности в образцах опухоли, такие как амплификация Sox-2; (c) секретируемые белки в крови, выбранные из пептида, высвобождающего прогастрин (pro-GRP) и хромогранина А (CgA) и мидкина; и/или (d) локализация и/или

плотность Т-клеток, МЛСК и других иммунных клеток в опухолевых тканях; и/или (е) экспрессия белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1) и/или лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1) в опухолевых тканях; и/или (f) экспрессия лизин-специфической гистоновой деметилазы 1А (LSD1) и/или связанной с LSD1 молекулярной сигнатуры в опухолевой ткани; и/или (g) белковые маркеры в опухолевых тканях и/или в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК); и/или (h) количество и молекулярные особенности циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови.

[0023] В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует одно или несколько из следующих изменений по сравнению с исходным уровнем: (a) экспрессия гена в периферической крови (гены, регулируемые LSD1, в PBMC) и/или в образцах опухоли (например, SOX-2, Notch1/2, ASCL1, POU2F2, YAP, NeuroD1, CgA, GRP, REST, HES1, HEY1); и/или (b) молекулярные особенности в образцах опухоли, такие как амплификация Sox-2; (c) секретируемые белки в крови, выбранные из пептида, высвобождающего прогастрин (pro-GRP) и хромогранина А (CgA) и мидкина; и/или (d) локализация и/или плотность Т-клеток, МЛСК и других иммунных клеток в опухолевых тканях; и/или (е) экспрессия белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1) и/или лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1) в опухолевых тканях; и/или (f) экспрессия лизин-специфической гистоновой деметилазы 1А (LSD1) и/или связанной с LSD1 молекулярной сигнатуры в опухолевой ткани; и/или (g) белковые маркеры в опухолевых тканях и/или в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК); и/или (h) количество и молекулярные особенности циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови. В некоторых вариантах осуществления экспрессия гена в опухоли представляет собой экспрессию гена области, определяющей пол, Y-box 2 (SOX2).

[0024] В некоторых вариантах осуществления белковый маркер в опухолевых тканях представляет собой один или несколько из AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, ASCL1, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CHGA, CCL2, CCL5, CCL7, CD274 (PDL1), CD3, CD38, CD4, CD40, CD69, CD74, CD8, CD86, CDH2, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, DLL1, DLL3, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGFR1, FGFR13, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GRP, GZMA, HELZ2, HERC6, HEY1, HES1, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IGFBP2, IGFBP5, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB,

IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGAB, ITGB7, JAG1, JAK2, KAT2B, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, MAGEC2, 1-MAR, MCSF, MDK, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, MCSF, NAMPT, NCOA3, NEUROD1, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NOTCH1, NOTCH2, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PD1, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, POU2F3, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RCOR2, REST, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SGK1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SOX2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, THBS1, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM21, TRIM25, TRIM26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VEGF, VCAM1, WARS, WNT11, XAF1, XCL1, ZBP1, ZEB1, ZEB2 или ZNFX1.

[0025] Как указанное выше краткое раскрытие настоящего изобретения, так и последующее описание чертежей и подробное раскрытие являются примерными и пояснительными. Они предназначены для предоставления дополнительных подробностей по изобретению, но не должны рассматриваться как ограничивающие. Другие цели, преимущества и новые признаки будут очевидны специалистам в данной области из следующего подробного описания изобретения.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

I. Обзор

[0025] Настоящее изобретение относится к лечению мелкоклеточного рака легких (МРЛ) и/или плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (ПНМРЛ) путем введения комбинации ингибитора лизин-специфической деметилазы-1 (LSD-1) или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором PD-1, таким как ниволумаб.

[0027] В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят до ингибитора LSD-1, в некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят после ингибитора LSD-1, и в некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят одновременно с ингибитором LSD-1.

[0028] Ингибирование контрольных точек иммунного ответа изменило парадигму лечения многих типов раков, высвобождая собственные иммунные системы пациентов против опухолей. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) представляют собой класс иммунотерапевтических средств, которые восстанавливают истощенные противоопухолевые иммунные ответы у хозяина, опосредованные опухолью. Другими

словами, эффективность ИКТ основана на ранее существовавшем противоопухолевом клеточном иммунном ответе, который, как правило, распознают по наличию опухолевых Т-лимфоцитарных инфильтратов, которые, однако, чаще всего неэффективны из-за экспрессии коингибиторных (или контрольных) рецепторов, таких как PD-1, CTLA-4 и других. Блокирование этих контрольных рецепторов или их лигандов восстанавливает функцию Т-клеток и приводит к клиническим ответам.

[0029] Одним из наиболее широко исследованных путей терапии иммунных контрольных точек является путь белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1)/лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1). PD-1 экспрессируется на активированных CD8+ Т-клетках, а также В-клетках и клетках-естественных киллерах в условиях хронического воздействия антигена. Экспрессия лиганда PD-1 (PD-L1) индуцируется местными воспалительными стимулами, такими как высвобождение интерферонов из инфильтрирующих Т-клеток. Хотя блокада контрольных точек PD-1 и PD-L1 может привести к значительным терапевтическим ответам, эта терапия эффективна только у подгруппы субъектов, и многие из них лишь частично реагируют на терапию. Субъектов, которые не реагируют на первоначальную терапию блокадой PD-1/PD-L1, обозначают как имеющих «первичную резистентность» к терапии. Кроме того, растущая подгруппа субъектов проявляет устойчивый первоначальный ответ на терапию, но в дальнейшем имеет прогрессирование заболевания. Этот феномен, при котором больной либо устойчив к возобновлению терапии, либо болезнь прогрессирует, несмотря на продолжение терапии, известен как «приобретенная резистентность» к иммунотерапии блокадой PD-1/PD-L1. В целом почти четыре пятых пациентов либо не реагируют, либо теряют чувствительность к ИКТ.

[0030] Что касается рака легких, раковые клетки легких сверхэкспрессируют PD-L1 как механизм подавления ответа Т-клеток; блокада иммунных контрольных точек с помощью ингибиторов PD-1/лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1) стала частью стандартного варианта лечения пациентов с поздней стадией НМРЛ; однако только небольшая часть (20–30%) пациентов отвечает на лечение (Jain et al., *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 12:1–13) (2018)). Для МРЛ ингибиторы контрольных точек продемонстрировали некоторую эффективность, но величина пользы была относительно скромной, и только подгруппа пациентов отвечает на лечение.

[0031] Другими словами, применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) при лечении рака легких доказало свою эффективность, о чем свидетельствуют

увеличение общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты общего ответа (ЧОО) и более длительная продолжительность ответа (DoR) по сравнению с химиотерапией по отдельности. Тем не менее, только ограниченное число субъектов получает длительную пользу от лечения ИКТ. Эти ограничения сделали необходимым изучение комбинированных методов лечения, которые в основном направлены на усиление или активацию противоопухолевого иммунитета.

[0032] Микроокружение опухоли может включать множество иммуносупрессивных механизмов, в том числе нарушение функции Т-клеток и отсутствие инфильтрации Т-клетками или распознавания Т-клетками, что препятствует ответу субъектов на терапию антителами к PD-1/PD-L1. Эти механизмы обеспечивают основу для выбора соответствующих комбинаций, дополняющих действие антител к PD-1/PD-L1. Например, наличие опухолевых инфильтратов из цитотоксических Т-лимфоцитов (определяющих так называемые «горячие опухоли») оправдывает назначение других ингибиторов контрольных точек и усиление противоопухолевого иммунного ответа. При умеренных и иммуносупрессивных инфильтратах новая терапия может быть направлена на ингибирующие медиаторы (такие как TGF- β , IL-10 и т.д.), иммуносупрессивные клетки (такие как клетки-супрессоры миелоидного происхождения, регуляторные Т-лимфоциты) или игнорируемые иммунитетом раковые стволовые клетки. Также, когда Т-клетки исключены из ложа опухоли и накапливаются на границе опухоли, то потенциально эффективные комбинации могут быть направлены на реактивацию или вытеснение рекрутинговых сигналов Т-клеток (например, хемокины). Наконец, при отсутствии Т-клеток («холодные опухоли») могут оказаться полезными различные способы повышения иммуногенности опухоли и перезапуска презентации антигена или праймирования Т-клеток.

[0033] В этом раскрытии признается тот факт, что ингибиторы LSD-1, такие как CC-90011, описываемые в настоящем документе, совместимы для применения в комбинированном лечении с ингибитором иммунной контрольной точки для лечения рака легких. Это связано с тем, что: (1) ингибирование LSD1 снижает клеточную пролиферацию и поддержание стволовых клеток, в то же время способствуя клеточной дифференцировке и уменьшая рост опухоли в доклинических моделях; и (2) ингибиторы LSD1 могут иметь потенциальные иммуномодулирующие эффекты благодаря их способности воздействовать на лимфоцитарные инфильтраты и иммуногенность опухолей. Кроме того, опухоли с отсутствием инфильтрации Т-клетками (холодные опухоли) имеют более высокую

экспрессию мРНК LSD1 и/или ассоциированную сигнатуру, и это можно использовать для выявления пациентов, восприимчивых к действию ингибитора LSD-1 с ИКТ.

[0034] Хотя ингибиторы контрольных точек продемонстрировали некоторую эффективность при МРЛ, величина пользы была относительно скромной, и на лечение ответила только подгруппа пациентов. Эту резистентность можно объяснить природой опухоли МРЛ с характеристиками «холодной опухоли»: ограниченная экспрессия PD-L1, снижение экспрессии главного комплекса гистосовместимости 1 (МНС1), активация или накопление клеток-супрессоров, клеток-супрессоров миелоидного ряда, регуляторных лимфоцитов, неэффективное праймирование или активация дендритных клеток и Т-лимфоцитов и, наконец, низкая скорость инфильтрации иммунными клетками. Как объяснялось выше, использование ингибиторов LSD-1 может модифицировать одну из этих характеристик и имеет потенциал для усиления активности ИКТ. Например, низкое содержание Т-клеток в опухолях МРЛ может быть одной из причин, по которой ингибиторы контрольных точек имеют ограниченную эффективность. Ингибитор LSD-1 может обратить этот фенотип, позволив Т-клеткам проникнуть в опухоль. Доклинические данные в литературе и полученные авторами этого раскрытия, включая данные о выживаемости у мышей с опухолями, позволяют предположить, что ингибитор LSD-1 может индуцировать провоспалительные и Т-клеточные перmissive изменения в микроокружении опухоли и, таким образом, повысить эффективность ингибиторов контрольных точек, таких как ниволумаб.

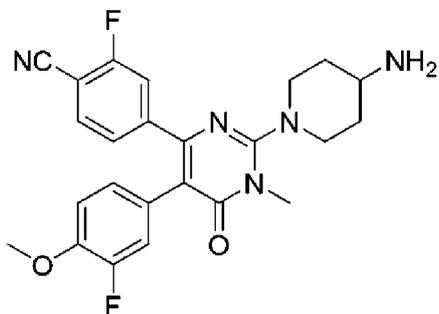
[0035] В этом раскрытии признается тот факт, что ингибирование LSD-1 последовательно или в комбинации с циторедуктивной терапией улучшает безрецидивную выживаемость за счет предотвращения появления устойчивых клонов посредством лечения онкогенных стволовых клеток. Этот механизм действия применим ко многим более ранним стадиям солидных опухолей, когда существующие стандарты лечения не приводят к длительному контролю заболевания для всех пациентов. Кроме того, соединение LSD-1 играет роль в лечении опухолей, устойчивых к текущей блокаде иммунных контрольных точек, в области с высокой неудовлетворенной потребностью для множественных солидных опухолей, где ИКТ либо неэффективны, либо где ИКТ используют в настоящее время.

[0036] В этом раскрытии признается тот факт, что в некоторых вариантах осуществления LSD-1 смягчает первичную и приобретенную устойчивость к ИКТ благодаря ожидаемому обращению фенотипа раковых стволовых клеток (CSC) и исключению Т-клеток и иммунных клеток в МРЛ и ПНМРЛ.

[0037] В данном раскрытии «ИКТ» относится к лечению как антителом к PD-1, так и антителом к PD-L1. Как свидетельствуют результаты из примера 2 настоящего раскрытия, в некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 увеличивает уровень ответа в трех различных популяциях рака легких: (i) ранее не получавшие ингибитор PD-1 (когорты А, МРЛ), (ii) ранее получавшие ингибитор PD-1 (когорты В, МРЛ; и (iii) когорты С, ПНМРЛ) при приеме в комбинации с ниволумабом. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 усиливает ответы на ниволумаб при фенотипах «холодной опухоли» (когорты А, В и С). В некоторых вариантах осуществления опухоли с более высокой экспрессией молекулярной сигнатуры, ассоциированной с LSD1, и низкими инфильтрирующими Т-лимфоцитами (ТИЛ) будут иметь наилучший ответ на комбинацию ИКТ с ингибитором LSD-1, исходя из гипотетического механизма действия ингибитора LSD-1, связанного с повышением Т-клеточной инфильтрации в опухоли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 смягчает приобретенную устойчивость к ИКТ у МРЛ, а также ПНМРЛ (когорты А, В и С). Для когорты В и С в исследование включают субъектов, которые имеют начальный ответ или стабилизацию заболевания при ИКТ, но заболевание прогрессирует в течение первых 9 месяцев после завершения химиотерапевтического лечения. В некоторых вариантах осуществления пациенты в любой из трех популяций рака легких ранее проходили и/или в настоящее время проходят химиотерапию (например, химиотерапию на основе платины или двойную химиотерапию на основе платины). В некоторых вариантах осуществления наблюдали синергетический эффект при лечении ингибитором LSD-1 и ниволумабом в любой из трех различных популяций рака легких, описанной в примере 2.

II. Ингибитор LSD-1

[0038] В вариантах осуществления, описываемых в настоящем документе, ингибитор LSD-1 представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль, такую как безилатная соль. Химическим названием вышеуказанного соединения является 4-[2-(4-амино-пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-

метокси-фенил)-6-оксо-1,6-дигидро-пиримидин-4-ил]-2-фтор-бензонитрил с химической формулой $C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$, молекулярной массой 437,44 и номером CAS 1821307-10-1. 4-[2-(4-амино-пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метокси-фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-пиримидин-4-ил]-2-фтор-бензонитрил описан в патентной заявке США № 14/701304 (патент США № US 9255097).

[0039] В любом из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, ингибитор LSD-1 можно вводить перорально. Пероральные дозы могут, как правило, варьировать приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз или более в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозах приблизительно 20 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 60 мг. В любом из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, ингибитор LSD-1 можно вводить в форме таблетки или капсулы. В любом из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, ингибитор LSD-1 можно вводить раз в неделю. В любом из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, ингибитор LSD-1 можно вводить в дозе приблизительно 20 мг. В любом из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, ингибитор LSD-1 можно вводить в дозе приблизительно 40 мг. В любом из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, ингибитор LSD-1 можно вводить в дозе приблизительно 60 мг.

III. Ниволумаб

[0040] Антитела, которые могут прерывать механизмы, с помощью которых опухоли избегают иммунной системы, можно использовать в качестве ингибиторов иммунных контрольных точек. Например, антитела к PD-1 блокируют взаимодействие PD-1 с PD-L1 и PDL-2 и их можно использовать в качестве ингибиторов PD-1/лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1).

[0041] Подходящие антитела к PD-1 включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека с любым антителом к PD-1, описываемым в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител к PD-1, описываемых в настоящем документе. Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что эти моноклональные антитела связываются с одной и той же областью эпитопа антигена и стерически препятствуют связыванию другого конкурирующего антитела с этой конкретной областью эпитопа. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные

свойства, очень похожие на свойства эталонного антитела, например, ниволумаба, благодаря их связыванию с той же эпитопной областью PD-1. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их способности перекрестно конкурировать с ниволумабом в стандартных анализах связывания PD-1, таких как анализ Viacore, анализы ИФА или проточная цитометрия.

[0042] В определенных вариантах осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека или связываются с одной и той же эпитопной областью, что и антитело к человеческому PD-1, ниволумаб, являются моноклональными антителами. Для введения людям, эти перекрестно конкурирующие антитела являются химерными антителами, сконструированными антителами или гуманизированными или человеческими антителами. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела можно получать и выделять способами, хорошо известными в данной области.

[0043] Подходящие антитела к PD-1 содержат антигенсвязывающие части вышеуказанных антител. Было убедительно продемонстрировано, что антигенсвязывающую функцию антитела можно исполнять при помощи фрагментов полноразмерного антитела.

[0044] Подходящие антитела к PD-1 включают антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибируют иммуносупрессивное действие пути передачи сигнала PD-1. Как применяют в настоящем документе, антитело к анти-PD-1 содержит антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с рецептором PD-1 и проявляет функциональные свойства, аналогичные свойствам целого антитела относительно ингибирования связывания лиганда и активизации иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

[0045] Примеры подходящих антител к PD-1 в качестве неограничивающих примеров включают ниволумаб (также известное как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаб (Merck; также известное как KEYTRUDA®, ламбролизумаб и МК-3475; см. WO2008/156712), PDR001 (Novartis; см. WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известное как AMP-514; см. WO 2012/145493), цемиплимаб (Regeneron; также известное как REGN-2810; см. WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; также известное как торипалимаб; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; также известное как тислелизумаб; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109),

INCSHR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine; также известное как SHR-1210; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical; также известное как ANB011; см. WO2014/179664), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; также известное как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 (Macrogenics, см. WO 2017/19846), BCD-100 (Biocad; Kaplon et al., *mAbs* 10(2):183-203 (2018), и IBI308 (Innovent; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540).

[0046] В определенных вариантах осуществления антитело к PD-L1 используют вместо антитела к PD-1 в любом из способов, описываемых в настоящем документе. Примеры подходящих антител к PD-L1 в качестве неограничивающих примеров включают BMS-936559 (также известное как 12A4, MDX-1105; см., например, патент США № 7943743 и WO 2013/173223), атезолизумаб (Roche; также известное как TECENTRIQ®; MPDL3280A, RG7446; см. US 8217149; см., также, Herbst et al. (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000), дурвалумаб (AstraZeneca; также известное как IMFINZI™, MEDI-4736; см. WO 2011/066389), авелумаб (Pfizer; также известное как BAVENCIO®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., *Cell Discov.* 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916), BGB-A333 (BeiGene; см. Desai et al., *JCO* 36 (15suppl):TPS3113 (2018)) и CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., *AACR:Abstract* 4606 (Apr 2016)).

[0047] В одном из вариантов осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб (5C4, BMS-936558, MDX-1106, и ONO-4538) представляет собой полностью человеческое антитело IgG4 (S228P), ингибитор иммунной контрольной точки, который избирательно блокирует взаимодействие лигандов (PD-L1 и PD-L2) с рецептором 1 программируемой клеточной гибели (PD-1), таким образом блокируя подавление функций противоопухолевых Т-клеток (патент США № 8008449; Wang et al., *Can. Immunol. Res.*, 2(9):846-56 (2014)).

[0048] Ниволумаб зарегистрирован в виде OPDIVO®, которое представляет собой инъекцию, вводимую в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Ниволумаб зарегистрирован для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой в виде монотерапии или в комбинации с ипилимумабом; пациентов с меланомой с вовлечением лимфоузла или метастатическим поражением, перенесших полную резекцию в адьювантных условиях; пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легких и

прогрессированием на фоне химиотерапии или после химиотерапии на основе препаратов платины, при этом пациенты с геномными aberrациями EGFR или ALK в опухоли должны иметь прогрессирование на одобренной FDA терапии для этих aberrаций до получения OPDIVO®; пациентов с метастатическим мелкоклеточным раком легких с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и, по меньшей мере, одним другим курсом терапии; пациентов с прогрессирующей почечноклеточной карциномой, ранее получавших антиангиогенную терапию; пациентов с ранее не леченной прогрессирующей почечноклеточной карциномой со средним или высоким риском в комбинации с ипилимумабом; взрослых пациентов с классической лимфомой Ходжкина с рецидивом или прогрессированием после (i) аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и брентуксимаба ведотина, или (ii) трех и более линий системной терапии, включающей аутологичную ТГСК; пациентов с рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи с прогрессированием заболевания на фоне терапии или после терапии препаратами платины; пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых (i) наблюдали прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии, содержащей платину, или (ii) наблюдали прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев неoadъювантного или адъювантного лечения химиотерапией, содержащей платину; пациентов-взрослых и пациентов-детей (12 лет и старше) с метастатическим колоректальным раком с высокой нестабильностью микросателлитов (MSI-H) или недостаточностью репарации ошибок спаривания (dMMR), который прогрессировал после лечения фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом; и пациентов с печеночноклеточной карциномой, которых ранее лечили сорафенибом.

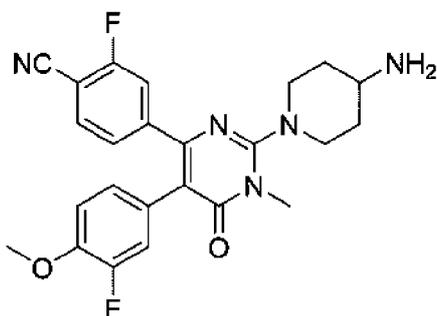
[0049] Для метастатического немелкоклеточного рака легких, ниволумаб вводят внутривенно (в/в) в дозе 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Для мелкоклеточного рака легких, ниволумаб вводят внутривенно (в/в) в дозе 240 мг каждые 2 недели.

[0050] В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 240 мг внутривенно (в/в) один раз приблизительно каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 240 мг внутривенно (в/в) один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в фиксированной дозе

приблизительно 360 мг внутривенно (в/в) один раз приблизительно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в фиксированной дозе приблизительно 480 мг внутривенно (в/в) один раз приблизительно каждые 4 недели.

IV. Способы лечения

[0051] В настоящей заявке предлагается способ лечения субъекта с мелкоклеточным раком легких (МРЛ) и/или плоскоклеточным немелкоклеточным раком легких (ПНМРЛ), предусматривающий: (а) введение субъекту ингибитора LSD-1; и (б) одновременное введение ниволумаба; где ингибитор LSD-1 представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его безилатную соль.

[0052] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет полный ответ (ПО), оцененный с помощью критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет полный ответ (ПО), при котором исчезли все целевые очаги. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет полный ответ (ПО), при котором целевые и/или нецелевые патологические лимфоузлы по короткой оси уменьшились до менее чем приблизительно 10 мм.

[0053] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет частичный ответ (ЧО), оцененный с помощью критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет частичный ответ (ЧО), при котором присутствует уменьшение, по меньшей мере, на 30% суммы диаметров целевых очагов с принятием за основу исходной суммы диаметров.

[0054] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет длительность ответа, определяемую временем от первого возникновения задокументированного объективного ответа до времени первого объективно задокументированного прогрессирования, как определено критериями оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1, или до смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит первым. В некоторых вариантах осуществления длительность ответа составляет приблизительно 1, приблизительно

2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 52 или больше недель. В некоторых вариантах осуществления длительность ответа составляет, по меньшей мере, приблизительно 1 неделю, по меньшей мере, приблизительно 2 недели, по меньшей мере, приблизительно 3 недели, по меньшей мере, приблизительно 4 недели, по меньшей мере, приблизительно 5 недель, по меньшей мере, приблизительно 6 недель, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, по меньшей мере, приблизительно 18 недель, по меньшей мере, приблизительно 24 недели, по меньшей мере, приблизительно 30 недель, по меньшей мере, приблизительно 36 недель, по меньшей мере, приблизительно 42 недели, по меньшей мере, приблизительно 48 недель или, по меньшей мере, приблизительно 54 недели. В некоторых вариантах осуществления длительность ответа составляет приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 18 недель, приблизительно 24 недели, приблизительно 30 недель, приблизительно 36 недель, приблизительно 42 недели, приблизительно 48 недель или приблизительно 54 недели.

[0055] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет выживаемость без прогрессирования, определяемую от первой дозы исследуемого лечения до даты первого объективно документированного прогрессирования опухоли, определяемого критериями оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит первым. В некоторых вариантах осуществления длительность выживаемости без прогрессирования составляет приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 52 или больше недель. В некоторых вариантах осуществления длительность выживаемости без прогрессирования составляет, по меньшей мере, приблизительно 1 неделю, по меньшей мере, приблизительно 2 недели, по меньшей мере, приблизительно 3 недели, по меньшей мере, приблизительно 4 недели, по меньшей мере, приблизительно 5 недель, по меньшей мере, приблизительно 6 недель, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, по меньшей мере, приблизительно 18 недель, по меньшей мере, приблизительно 24 недели, по меньшей мере, приблизительно 30 недель, по меньшей мере, приблизительно 36 недель, по меньшей мере, приблизительно 42 недели, по меньшей мере, приблизительно 48 недель или, по меньшей мере, приблизительно 54 недели. В некоторых вариантах осуществления длительность выживаемости без прогрессирования составляет приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель,

приблизительно 6 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 18 недель, приблизительно 24 недели, приблизительно 30 недель, приблизительно 36 недель, приблизительно 42 недели, приблизительно 48 недель или приблизительно 54 недели.

[0056] В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в форме таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 20 мг, приблизительно 40 мг или приблизительно 60 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 20 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 60 мг.

[0057] В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 20 мг, 40 мг или 60 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 20 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 40 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 60 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LSD-1 вводят на сутки 1, 8, 15, и 22 в течение периода в 28 суток. В некоторых вариантах осуществления периода в 28 суток повторяют до тех пор, пока субъект имеет полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) по оценке при помощи критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1.

[0058] В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят внутривенно (в/в). В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в форме инъекции. В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят один раз каждые две недели или каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в дозе, по меньшей мере, приблизительно 240 мг или приблизительно 480 мг внутривенно (в/в). В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в дозе, по меньшей мере, приблизительно 240 мг внутривенно (в/в). В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в дозе, по меньшей мере, приблизительно 480 мг внутривенно (в/в).

[0059] В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в дозе приблизительно 240 мг внутривенно раз в неделю в течение периода в 28 суток (также именуемого в настоящем документе как «цикл»). В некоторых вариантах осуществления

ниволумаб вводят в дозе приблизительно 480 мг внутривенно раз в неделю в течение периода в 28 суток (также именуемого в настоящем документе как «цикл»). В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят на сутки 1 в течение периода в 28 суток. В некоторых вариантах осуществления период в 28 суток повторяют до тех пор, пока субъект имеет полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) по оценке при помощи критериев оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1.

[0060] В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует один или несколько из следующих специфических уровней исходных характеристик: (а) экспрессии гена в периферической крови (гены, регулируемые LSD1, в PBMC) и/или в образцах опухоли (таких как SOX-2, Notch1/2, ASCL1, POU2F2, YAP, NeuroD1, CgA, GRP, REST, HES1, HEY1); и/или (b) молекулярных особенностей в опухоли, таких как амплификация Sox-2 (в) секретируемых белков в крови, выбранных из пептида, высвобождающего прогастрин (про-ГПП), и хромогранина А (CgA) и мидкина; и/или (d) локализации и/или плотности Т-клеток, MDSC и других иммунных клеток в опухолевых тканях; и/или (e) экспрессии белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1) и/или лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1) в опухолевых тканях; и/или (f) экспрессии лизин-специфической гистоновой деметилазы 1А (LSD1) и/или связанной с LSD1 молекулярной сигнатуры в опухолевой ткани; и/или (g) белковых маркеров в опухолевых тканях и/или в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК); и/или (h) количества и молекулярных особенностей циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови.

[0061] В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует специфический исходный паттерн генетических изменений (мутации, делеции, транслокации, амплификации) или экспрессии ген/белок. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем экспрессии гена в периферической крови (регулируемая LSD1 экспрессия гена в PBMC) и в образцах опухоли (например, SOX-2, Notch1/2, IGFBP2/5). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем секретируемых белков в крови, выбранных из пептида, высвобождающего прогастрин (pro-GRP) и хромогранина А (CgA). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем локализации и/или плотности Т-клеток в опухолевых тканях. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем экспрессии белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1) и/или лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1) в опухолевых тканях. В некоторых вариантах

осуществления субъект демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем экспрессии лизин-специфической гистоновой деметилазы 1A (LSD1) и/или связанной с LSD1 молекулярной сигнатуры в опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем белковых маркеров в опухолевых тканях и/или в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует изменение по сравнению с исходным уровнем количества и молекулярных характеристик циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови. В некоторых вариантах осуществления экспрессия гена в периферической крови и/или в образцах опухоли представляет собой экспрессию гена области, определяющей пол, Y-box 2 (SOX2).

[0062] В некоторых вариантах осуществления белковые маркеры в опухолевых тканях представляют собой один или несколько из AC124319.1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, ASCL1, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CHGA, CCL2, CCL5, CCL7, CD274 (PDL1), CD3, CD38, CD4, CD40, CD69, CD74, CD8, CD86, CDH2, CDKN1A, CFB, CFH, CIITA, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, DLL1, DLL3, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGFR1, FGFR13, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GRP, GZMA, HELZ2, HERC6, HEY1, HES1, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IGFBP2, IGFBP5, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGAB, ITGB7, JAG1, JAK2, KAT2B, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, MAGEC2, 1-MAR, MCSF, MDK, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, M-CSF, NAMPT, NCOA3, NEUROD1, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NOTCH1, NOTCH2, NUP93, OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PD1, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, POU2F3, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RCOR2, REST, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SGK1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SOX2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, THBS1, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM21, TRIM25, TRIM26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VEGF, VCAM1, WARS, WNT11, XAF1, XCL1, ZBP1, ZEB1, ZEB2 или ZNFX1.

[0063] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее проходил курс химиотерапии, такой как химиотерапия на основе платины или двойная химиотерапия на основе платины (например, цисплатин и этопозид). В некоторых вариантах осуществления субъект в настоящее время проходит курс химиотерапии, такой как химиотерапия на основе платины или двойная химиотерапия на основе платины (например, цисплатин и этопозид).

V. Основные положения для критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST)

[0064] Как описано в настоящем документе критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST) используют для измерения ответа ракового пациента на лечение. Следующая информация извлечена/обобщена из Eisenhauer, 2009, New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: Revised RECIST Guideline (Version 1.1) (Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47). Пожалуйста, обращайтесь к первой ссылке для дополнительной информации.

[0065] При скрининге опухолевые очаги/лимфоузлы классифицируют как измеримые или неизмеримые.

Измеримое заболевание

[0066] Очаги опухоли. Должен быть точно измерен, по меньшей мере, один размер (записывают самый длинный диаметр в плоскости измерения) с минимальным размером:

- 10 мм по КТ (толщина среза КТ не более 5 мм)
- Измерение штангенциркулем 10 мм при клиническом осмотре (очаги, которые не могут быть точно измерены штангенциркулем, должны быть зарегистрированы как не поддающиеся измерению)
- 20 мм по рентгенограмме грудной клетки

[0067] Злокачественные лимфоузлы: чтобы считаться патологически увеличенными и поддающимися измерению, лимфоузел должен быть ≥ 15 мм по короткой оси при оценке с помощью КТ (рекомендуемая толщина среза КТ не должна превышать 5 мм). В исходной точке и при последующем наблюдении измеряют и отслеживают только короткую ось.

Неизмеримое заболевание

[0068] Все другие очаги, включая небольшие очаги (самый длинный диаметр < 10 мм или патологические лимфоузлы с короткой осью от ≥ 10 до < 15 мм), а также действительно не поддающиеся измерению очаги. Действительно неизмеримые очаги включают лептоменингит, асцит, плевральный или перикардальный выпот, воспалительное заболевание молочной железы, лимфангит кожи или легких, абдоминальные

образования/абдоминальную органомегалию, выявленные при физикальном обследовании, которые не поддаются измерению с помощью воспроизводимых способов визуализации.

Оценка ответа опухоли

[0069] Целевые очаги: если на исходном уровне присутствует более одного поддающегося измерению опухолевого очага, то все очаги до максимум пяти очагов в целом (максимум 2 очага на орган), репрезентативные для всех вовлеченных органов, должны быть идентифицированы как целевые очаги и их документируют и измеряют на исходном уровне. Целевые очаги следует выбирать на основе их размера (очаги с наибольшим диаметром), они должны быть репрезентативными для всех пораженных органов, но, кроме того, должны быть такими, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям. Следует отметить, что патологические узлы должны соответствовать измеримому критерию короткой оси ≥ 15 мм по данным КТ, и только короткая ось этих узлов вносит вклад в исходную сумму. Все остальные патологические узлы (с короткой осью ≥ 10 мм, но < 15 мм) следует рассматривать как нецелевые очаги. Узлы, имеющие короткую ось < 10 мм, считают непатологическими и они не подлежат регистрации или отслеживанию. На исходном уровне необходимо документировать сумму целевых очагов (наибольший диаметр опухолевых очагов плюс короткая ось лимфоузлов: общий максимум из 5).

[0070] После исходного уровня, в электронной истории болезни (eCRF) должно быть представлено значение для всех идентифицированных целевых очагов для каждой оценки, даже если они очень маленькие. Если очень маленькие и слабые очаги не могут быть точно измерены, но считаются присутствующими, можно использовать по умолчанию значение 5 мм. Если очаги слишком малы для измерения и фактически считаются отсутствующими, можно использовать по умолчанию значение 0 мм.

[0071] Нецелевые очаги: Все не поддающиеся измерению очаги (или очаги заболевания) плюс любые поддающиеся измерению очаги, помимо перечисленных в качестве целевых очагов, считают нецелевыми очагами. Измерения не требуются, но эти очаги должны быть отмечены на исходном уровне и должны быть отмечены в дальнейшем как «присутствуют», «отсутствуют» или «однозначно прогрессируют».

Критерии ответа

[0072] Целевые и нецелевые очаги оценивают по ответу отдельно, а затем опухолевую массу в целом оценивают в виде общего ответа.

[0073] Ответ целевого очага: Целевые очаги оценивают следующим образом:

- Полный ответ (ПО). Исчезновение всех целевых очагов. Любые патологические лимфоузлы (целевые или нецелевые) должны иметь уменьшение по короткой оси до <10 мм.

- Частичный ответ (ЧО). По меньшей мере, 30% уменьшение суммы диаметров целевых очагов с принятием за основу исходных суммарных диаметров.

- Прогрессирование заболевания (ПЗ). По меньшей мере, 20% увеличение суммы диаметров целевых очагов с принятием за эталон наименьшую сумму в исследовании (включая исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании). В дополнении к относительному увеличению на 20%, сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение, по меньшей мере, на 5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых очагов также считается прогрессированием).

- Стабилизация заболевания (СЗ). Отсутствие достаточного уменьшения, чтобы соответствовать критериям ЧО, или отсутствие достаточного увеличения, чтобы соответствовать критериям ПЗ, с принятием в качестве эталона наименьшей суммы диаметров во время исследования.

[0074] Ответ нецелевого очага: Нецелевые очаги оценивают следующим образом:

- Полный ответ (ПО). Исчезновение всех нецелевых очагов и нормализация уровня опухолевого маркера. Все лимфоузлы должны быть непатологического размера (<10 мм по короткой оси).

- Без ПО/без ПЗ. Сохранение одного или нескольких нецелевых очагов и/или поддержание уровня опухолевого маркера выше нормы.

- Прогрессирование заболевания (ПЗ). Однозначное прогрессирование (см. комментарии ниже) существующих нецелевых очагов (примечание: появление одного или нескольких новых очагов также считается прогрессированием).

[0075] Когда у субъекта также есть измеримое заболевание: в этой ситуации для достижения «однозначного прогрессирования» на основе нецелевого заболевания должен быть общий уровень существенного ухудшения нецелевого заболевания, такой, что даже при наличии СЗ или ЧО для целевого заболевания общая опухолевая нагрузка увеличивается в достаточной степени для прекращения терапии. Небольшого «увеличения» размера одного или нескольких нецелевых очагов, как правило, недостаточно для статуса однозначного прогрессирования. Обозначение общего прогрессирования исключительно на основании изменения при нецелевом заболевании на фоне СЗ или ЧО для целевого заболевания, таким образом, происходит крайне редко.

[0076] Когда у субъекта есть только неизмеримое заболевание: это обстоятельство возникает в некоторых фазах 3 исследования, когда критерием включения в исследование не является наличие измеримого заболевания. Здесь применяют те же общие понятия, что указаны выше, однако в этом случае нет оценки измеримого заболевания, которую можно было бы учитывать при интерпретации увеличения нагрузки неизмеримым заболеванием. Поскольку ухудшение при нецелевом заболевании не может быть легко определено количественно (по определению: если все очаги действительно не поддаются измерению), полезный тест, который можно применять при оценке субъектов на предмет однозначного прогрессирования, заключается в том, чтобы рассмотреть, сравнимо ли увеличение общего бремени заболевания на основе изменения неизмеримого заболевания по величине с увеличением, которое потребовалось бы для объявления ПЗ для измеримого заболевания, т.е., увеличение опухолевой нагрузки представляет собой дополнительное 73% увеличение «объема» (что эквивалентно 20% увеличения диаметра в измеримом очаге). Примеры включают увеличение плеврального выпота от «следового» до «большого», увеличение лимфангита от локализованного до распространенного, или, возможно, описанного в протоколах как «достаточного, чтобы потребовать изменения терапии». Если наблюдается «однозначное прогрессирование», следует считать, что у субъекта на тот момент было общее ПЗ. Хотя было бы идеально иметь объективные критерии для применения к неизмеримому заболеванию, сама природа этого заболевания делает это невозможным; таким образом, увеличение должно быть существенным.

Общий ответ

[0077] Общий ответ следует оценивать в соответствии с таблицей А для субъектов с целевыми очагами и таблицей В для субъектов только с нецелевыми очагами.

Таблица А: Ответ в контрольный момент времени: субъекты с целевым (± нецелевым) заболеванием			
Ответ целевых очагов	Ответ для нецелевых поражений	Новые поражения	Общий ответ
ПО	ПО	Нет	ПО
ПО	Без ПО/без ПЗ	Нет	ЧО
ПО	Не оценивали	Нет	ЧО
ЧО	Без ПЗ или не все оценивали	Нет	ЧО

Таблица А: Ответ в контрольный момент времени: субъекты с целевым (\pm нецелевым) заболеванием			
Ответ целевых очагов	Ответ для нецелевых поражений	Новые поражения	Общий ответ
СЗ	Без ПЗ или не все оценивали	Нет	СЗ
Не все оценивали	Без ПЗ	Нет	NE
ПЗ	Любой	Да или нет	ПЗ
Любой	ПЗ	Да или нет	ПЗ
Любой	Любой	Да	ПЗ

ПО = полный ответ, ЧО = частичный ответ, СЗ = стабилизация заболевания, ПЗ = прогрессирование заболевания, NE = не поддающийся оценке.

Таблица В: Ответ в контрольный момент времени: субъекты только с нецелевым заболеванием		
Ответ нецелевых очагов	Новые поражения	Общий ответ
ПО	Нет	ПО
Без ПО/без ПЗ	Нет	Без ПО/без ПЗ ^{а)}
Не все оценивали	Нет	NE
Однозначное ПЗ	Да или нет	ПЗ
Любой	Да	ПЗ

ПО = полный ответ, ЧО = частичный ответ, СЗ = стабилизация заболевания, ПЗ = прогрессирование заболевания, NE = не поддающийся оценке.

^а «Без ПО/без ПЗ» является предпочтительным по сравнению со «стабильным заболеванием» для нецелевого заболевания, поскольку стандартное отклонение все чаще используют в качестве конечной точки для оценки эффективности в некоторых испытаниях, поэтому назначать эту категорию, когда нет очагов, которые можно измерить, не рекомендуется.

Ухудшение симптомов

[0078] Субъектов с глобальным ухудшением состояния здоровья, требующим прекращения лечения, но не свидетельствующие о положительном прогрессировании заболевания на тот момент, следует регистрировать как с «ухудшением симптомов». Следует приложить все усилия для документального подтверждения прогрессирования даже после

прекращения лечения. Ухудшение симптомов не является показателем объективного ответа: это причина для прекращения исследуемой терапии. Статус объективного ответа таких субъектов будет определяться оценкой целевого и нецелевого заболевания.

VI. Определения

[0079] Следующие определения предоставлены для облегчения понимания некоторых терминов, используемых на всем протяжении этого описания.

[0080] Технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют значения, в котором их обычно понимают специалисты в данной области, если не определено иное. При проведении способов, описываемых в настоящем документе, можно использовать любые подходящие материалы и/или способы, известные специалистам в данной области.

[0081] Применяемые в описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа используются взаимозаменяемо и предназначены также для включения форм множественного числа, и относятся к каждому значению, если контекст явно не указывает на иное. Также, как применяют в настоящем документе, «и/или» относится к любым и всем возможным сочетаниям одного или нескольких из перечисленных пунктов, а также к отсутствию сочетаний при толковании в виде альтернативы («или»).

[0082] Как применяют в настоящем документе, термин «приблизительно» понятен специалистам в данной области и будет варьировать в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором его применяют. Если есть случаи применения термина, которые не ясны специалистам в данной области с учетом контекста, в котором его применяют, «приблизительно» будет означать до плюс-минус 10% от конкретного термина.

[0083] Термин «введение», применяемый в настоящем документе, включает предписание для введения, а также фактическое введение и включает физическое введение субъектом, которого лечат, или другим лицом.

[0084] Как применяют в настоящем документе, «субъект», «пациент» или «субъект» относится к любому субъекту, пациенту, или субъекту, и термины в настоящем документе используют взаимозаменяемо. В отношении этого, термины «субъект», «пациент» и «субъект» включают млекопитающих, и, в частности, людей. Термины «субъект», «пациент» или «субъект» при использовании в сочетании с «при необходимости» имеют в виду любого субъекта, пациента или субъекта, имеющего определенный симптом или нарушение или подверженного риску определенного симптома или нарушения.

[0085] Как применяют в настоящем документе, фраза «терапевтически эффективный» или «эффективный» в контексте «дозы» или «количества» означает дозу или количество,

которые обеспечивают специфический фармакологический эффект, для которого вводят соединение или соединения. Следует отметить, что терапевтически эффективное количество не всегда будет эффективным для достижения желаемого эффекта у данного субъекта, даже несмотря на то, что такая доза считается специалистами в данной области терапевтически эффективным количеством. Только для удобства в настоящем документе представлены примерные дозировки. Специалисты в данной области могут корректировать такие количества в соответствии со способами, описываемыми в настоящем документе, для лечения конкретного субъекта, страдающего от определенного симптома или нарушения. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от пути введения и лекарственной формы.

[0086] Термины «лечение», «лечить» или любые их варианты включают уменьшение, улучшение или устранение (i) одного или нескольких определенных симптомов и/или (ii) одного или нескольких симптомов или воздействий определенного нарушения. Термины «профилактика», «предотвращение» или любые их варианты включают снижение, улучшение или устранение риска развития (i) одного или нескольких определенных симптомов и/или (ii) одного или нескольких симптомов или воздействий определенного нарушения.

[0087] «Фармацевтически приемлемая соль» включает как соли присоединения кислот, так и соли присоединения оснований. Фармацевтически приемлемая соль любого из производных замещенных гетероциклических соединений, описываемых в настоящем документе, предназначена для включения любых и всех форм фармацевтического подхода к соли. Фармацевтически приемлемые соли соединений, описываемых в настоящем документе, являются фармацевтически приемлемыми солями присоединения кислот и фармацевтически приемлемыми солями присоединения оснований.

[0088] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую активность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными биологическим или иным образом, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, плавиковая кислота, фосфористая кислота и т.п. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандиолевые кислоты, ароматические кислоты, алифатические кислоты, ароматические сульфоновые кислоты и т.д. и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту,

гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновою кислоту, этансульфоновою кислоту, п-толуолсульфоновою кислоту, бензолсульфоновою кислоту, салициловую кислоту и т.п. Примеры солей, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, соли миндальной кислоты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharma. Sci. 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислот основных соединений, в некоторых вариантах осуществления, готовят путем контактирования форм свободных оснований с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли в соответствии со способами и техниками, с которыми знаком специалист в данной области.

[0089] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую активность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными биологическим или иным образом. Эти соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемыми являются соли присоединения оснований, в некоторых вариантах осуществления образованные металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, в качестве неограничивающих примеров включают соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, в качестве неограничивающих примеров включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин,

этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п.

Примеры

[0090] Как применяют в следующих примерах, СС-90011 относится к безилатной соли 4-[2-(4-амино-пиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метокси-фенил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил]-2-фтор-бензонитрила.

Пример 1: Пероральная капсула СС-90011

[0091] СС-90011 в капсулах доступен в соответствующих дозировках и размерах капсул, содержащих активный фармацевтический ингредиент в непрозрачных капсулах с твердой оболочкой.

Пример 2. Исследование для оценки безопасности и эффективности СС-90011 в комбинации с ниволумабом у субъектов с прогрессирующим раком

[0092] Первичная задача исследования состоит в том, чтобы оценить в каждой отдельной когорте общую частоту ответов у субъектов с МРЛ или ПНМРЛ, получавших СС-90011 в комбинации с ниволумабом.

[0093] Вторичные задачи состоят в том, чтобы оценить в каждой отдельной когорте следующие конечные точки/исходы у субъектов с МРЛ или ПНМРЛ, получающих СС-90011 в сочетании с ниволумабом: оценить безопасность и переносимость, оценить продолжительность ответа, оценить выживание без прогрессирования по оценке исследователя и общую выживаемость.

[0094] Дополнительные задачи исследования включают:

Оценить влияние ФД СС-90011 на экспрессию гена в периферической крови и в образцах опухоли;

Оценить влияние ФД СС-90011 на уровни секретируемых белков (таких как Pro-GRP, CgA) в крови;

Оценить локализацию и плотность Т-клеток в биопсийных тканях опухоли, полученных исходно и на фоне лечения;

Оценить экспрессию PD-1 и PD-L1, LSD1 и молекулярной сигнатуры, связанной с LSD1, в биопсийных тканях опухоли, полученных на исходном уровне и во время лечения;

Оценить экспрессию дополнительных белковых маркеров, таких как SOX2, в опухолевых тканях (исходно и во время лечения), а также в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК);

Оценить количество и молекулярные характеристики циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) и ЦОК.

Изучить взаимосвязь между биомаркерами ФК, ФД и/или клиническими исходами СС-90011 в комбинации с ниволумабом;

Оценить предварительную эффективность СС-90011 в комбинации с ниволумабом на основе иммуномодифицированных критериев оценки ответа солидной опухоли (imRECIST) по оценке исследователя.

[0095] Конечные точки исследования описаны в таблице ниже.

Таблица С: Конечные точки исследования			
Конечная точка	Название	Описание	Временной период
Первичная	Частота общего ответа	Доля субъектов в популяции с лечением, у которых был полный ответ	Каждые 6 недель после С1D1 в течение первых 24 недель, а затем каждые 8 недель до прогрессирования заболевания, новой противораковой терапии, смерти или выхода субъекта из исследования
Вторичная	Безопасность и переносимость	Безопасность и переносимость оценивают по нежелательным явлениям (с использованием NCI CTCAE v5.0), лабораторным тестам, показателям жизнедеятельности, функциональному состоянию ECOG, физическим осмотрам, сопутствующим	Подписание информированного согласия через 28 дней после последней дозы СС-90011 и через 100 дней после последней дозы ниволумаба

	лекарствам и модификациям доз	
Длительность ответа	Время от первого появления задокументированного объективного ответа до времени первого объективно задокументированного прогрессирования по оценке исследователя в соответствии с RECIST v1.1, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше	Каждые 6 недель после C1D1 в течение первых 24 недель, а затем каждые 8 недель до прогрессирования заболевания, новой противоопухолевой терапии, смерти или выхода субъекта из исследования
Выживаемость без прогрессирования	Время от первой дозы исследуемого препарата до даты первого объективно задокументированного прогрессирования опухоли по оценке исследователя в соответствии с RECIST v1.1 или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше	Каждые 6 недель после C1D1 в течение первых 24 недель, а затем каждые 8 недель до прогрессирования заболевания, новой противоопухолевой терапии, смерти или выхода субъекта из исследования
Общая выживаемость	Время от первой дозы исследуемого препарата (ИП) до даты смерти по любой причине	От первой дозы ИП до даты смерти по любой причине
Фармакодинамика /Биомаркеры	Оценивают следующее: - Влияние ФД СС-90011 на экспрессию генов в	Исходный уровень и в заранее определенные моменты времени до

		<p>периферической крови и в образцах опухолей;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Влияние ФД СС-90011 на уровни секретируемых белков (таких как Pro-GRP, CgA) в крови - Локализацию, плотность Т-клеток в опухолевых тканях (исходно и на фоне лечения) - экспрессию PD-1 и PD-L1 в опухолевых тканях (исходно и во время лечения) - экспрессию LSD1 и связанной с LSD1 молекулярной сигнатуры в опухолевой ткани (исходно и во время лечения) - Влияние ФД на экспрессию дополнительных белковых маркеров в опухолевых тканях, а также в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК) (исходно и во время лечения) - количество и молекулярные характеристики циркулирующей 	<p>прогрессирования заболевания или до смерти, выбывания из-под наблюдения, выхода субъекта из исследования или окончания исследования, в зависимости от того, что наступит раньше</p>
--	--	--	--

		опухолевой ДНК (цодНК) в крови пациентов (исходно и во время лечения)	
Поисковая	Фармакокинетика	Оценка взаимосвязи между ФК/ФД биомаркерами и клиническими исходами CC-90011	Цикл 1 и последующие циклы в указанные моменты времени
	Предварительная эффективность по imRECIST	ОЧО, DoR, ВБП, основанные на оценке ответа исследователем с использованием imRECIST	Каждые 6 недель после C1D1 в течение первых 24 недель, а затем каждые 8 недель до прогрессирования заболевания, новой противоопухолевой терапии, смерти или отзыва согласия

Сокращения: CgA = хромогранин А; ECOG = Восточная объединенная онкологическая группа; imRECIST = иммуномодифицированные критерии оценки ответа при солидных опухолях; LSD1 = лизин-специфическая гистоновая деметилаза 1А; NCI CTCAE = Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии; ОЧО = общая частота ответов; ФД = фармакодинамика; ФК = фармакокинетика; Pro-GRP = пептид, высвобождающий прогастрин; RECIST = Критерии оценки ответа при солидных опухолях; C1D1 = Цикл 1, Сутки 1; SOX2 = SRY (область, определяющая пол Y-box 2).

[0096] В этом исследовании оценивают способность CC-90011 повышать частоту ответа в 3 различных популяциях рака легких: ранее не получавших лечение ингибитором PD-1 (когорты А, МРЛ) и «получавших лечение» ингибитором PD-1 (когорты В, МРЛ; и Когорты С, ПНМРЛ) при введении в комбинации с ниволумабом. На когорте А проверяют гипотезу о том, что CC-90011 может усиливать ответ ниволумаба при определенных фенотипах МРЛ. Ожидается, что в этой когорте доля зачисленных субъектов, ответивших на лечение, увеличится в результате действия CC-90011. Опухоли с более высокой экспрессией молекулярной сигнатуры, связанной с LSD1, и низкими инфильтрирующими Т-лимфоцитами (ТIL) могут иметь лучший ответ на комбинацию ИКТ с CC-90011, основанную на предполагаемом механизме действия CC-90011 по увеличению инфильтрации опухоли Т-

клетками. На когортах В и С проверяют, может ли СС-90011 смягчать приобретенную устойчивость к ИКТ у МРЛ, а также ПНМРЛ. Для этих когорт в исследование включают субъектов, которые имеют начальный ответ или стабильное заболевание с ИКТ, но заболевание прогрессирует в течение первых 9 месяцев после завершения химиотерапевтического лечения.

[0097] Дизайн исследования: приблизительно всего 135 человек включены в одну из следующих когорт в две стадии:

Когорта А: МРЛ у субъектов, не получавших лечения ИКТ

Когорта В: МРЛ у субъектов с ИКТ с прогрессированием

Когорта С: ПНМРЛ у субъектов с ИКТ с прогрессированием.

[0098] Все субъекты получают 60 мг СС-90011 перорально (ПО) еженедельно на сутки 1, 8, 15 и 22 каждого 28-суточного цикла и ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 недели. СС-90011 следует вводить первым, до введения ниволумаба, если это возможно. Лечение продолжают в течение трех циклов.

[0099] Скрининг субъектов можно начинать за 28 суток до первой дозы исследуемого препарата. Лечение должно начинаться в течение трех суток после зачисления в исследование. Субъектов лечат до летального исхода, прогрессирующего заболевания, неприемлемой токсичности, отзыва согласия на лечение, до решения врача или в течение срока до 2 лет. Для субъектов, у которых прогрессируют только метастазы в головной мозг, лечение исследуемым препаратом прекращают, но его могут продолжить после завершения и восстановления после местной лучевой терапии по решению исследователя.

[00100] В случае прекращения исследуемого лечения субъекты находятся под наблюдением в рамках наблюдения за выживаемостью в течение вплоть до 2 лет до наступления смерти, отзыва согласия на все исследование, потери для последующего наблюдения или окончания исследования.

[00101] Окончание исследования определяют либо как дату последнего визита последнего субъекта для завершения последующего наблюдения за выживаемостью после лечения, либо как дату получения последней точки данных от последнего субъекта, которая требуется для первичного, вторичного и/или поискового анализа, как указано в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

[00102] Критерии включения: Субъекты должны соответствовать следующим критериям для включения в исследование: (1) Возраст субъекта ≥ 18 лет. (2) Субъект с гистологическим или цитологическим подтверждением запущенной стадии МРЛ или стадии

ШЬ или IV ПНМРЛ. (3) Субъект получил одну или две предшествующие линии терапии, определяемые как: (а) Когорта А (МРЛ, не получавшие лечение ИКТ): (i) по меньшей мере, одно предшествующее лечение, включая двойную химиотерапию на основе платины; (ii) Минимум три цикла химиотерапии на основе препаратов платины при первичном лечении, если только лечение не остановлено на двух циклах из-за токсичности, связанной с лечением; (b) Когорта В (МРЛ, прогрессирующие, получавшие лечение ИКТ): (i) по меньшей мере, одна предшествующая первая или вторая линия лечения включает ИКТ; (ii) если лечение включает ИКТ в качестве поддерживающей терапии, должен быть выполнен, по меньшей мере, один цикл с ИКТ в качестве поддерживающей терапии; (iii) по меньшей мере, одно предшествующее лечение, включая двойную химиотерапию на основе платины; (iv) минимум три цикла химиотерапии на основе препаратов платины с наличием или отсутствием ИКТ в первой линии лечения, если она не остановлена на двух циклах из-за токсичности, связанной с лечением; (v) субъект должен иметь прогрессирование во время терапии ИКТ, определяемое как однозначное прогрессирование после или в течение трех месяцев после последней дозы терапии ИКТ (при отсутствии последующей терапии); (c) Когорта С (ПНМРЛ, прогрессирующие, получавшие лечение ИКТ): (i) по меньшей мере, одна предшествующая первая или вторая линия лечения включает ИКТ; (ii) если лечение включает ИКТ в качестве поддерживающей терапии, должен быть выполнен, по меньшей мере, один цикл с ИКТ в качестве поддерживающей терапии; (iii) по меньшей мере, одно предшествующее лечение, включая двойную химиотерапию на основе платины; (iv) минимум три цикла химиотерапии на основе препаратов платины с наличием или отсутствием ИКТ в первой линии лечения, если она не остановлена на двух циклах из-за токсичности, связанной с лечением; (v) субъект должен иметь прогрессирование во время терапии ИКТ, определяемое как однозначное прогрессирование после или в течение трех месяцев после последней дозы терапии ИКТ (при отсутствии последующей терапии). (4) У субъекта наблюдали прогрессирование на последней линии терапии. (5) Субъект имеет заболевание, поддающееся измерению, определенное по RECIST v1.1. (5) Субъект может проглотить лекарство. (6) Субъект должен иметь: (a) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л; б) гемоглобин (Hgb) ≥ 9 г/дл (допускается однократное переливание крови); (c) количество тромбоцитов (Plt) $\geq 150 \times 10^9$ /л; (d) лейкоциты (WBC) $\geq 2 \times 10^9$ /л; (e) сывороточную АСТ/сывороточную глутаминщавелевоуксусную трансаминазу (SGOT) или АЛТ/сывороточную глутаминпировиноградную трансаминазу (SGPT) $\leq 3 \times$ от верхней границы нормы (ВПН) или $\leq 5 \times$ ВПН при наличии метастазов в печень; (f) общий

сывороточный билирубин $\leq 1,5 \times \text{ВПН}$ ($\leq 3 \times \text{ВПН}$ при синдроме Жильбера или если непрямой билирубин указывает на внепеченочный источник повышения); (г) клиренс креатинина (CrCl) ≥ 60 мл/мин по Кокрофту-Голту или при модификации диеты при болезни почек (МДБП) или ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

[00103] Оценка эффективности: оценку опухоли с помощью компьютерной томографии или МРТ грудной клетки, брюшной полости и таза (таза, если принято в местной практике) следует проводить при скрининге в течение 28 суток до включения в исследование и каждые 6 недель (± 7 суток) после суток 1 Цикла 1 в течение первых 24 недель и каждые 8 недель (± 7 суток) после этого, пока не будет наступит прогрессирование, начало новой противоопухолевой терапии или отзыв согласия субъекта на все исследование.

[00104] Томографию головного мозга с помощью КТ с контрастированием или МРТ следует проводить при скрининге и по клиническим показаниям. Для лиц, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), томография головного мозга, проведенная до начала ЧКВ, должна произойти в течение 56 суток до включения в исследование. У лиц без ЧКВ, томография головного мозга должна быть проведена в течение 28 суток до включения в исследование.

[00105] Чтобы обеспечить достаточную способность оценивать ответ опухоли, необходимо использовать одну и ту же процедуру визуализации на всем протяжении исследования для каждого субъекта, и эти исследования с визуализацией должны включать все поражения, оцененные на исходном уровне. Оценки опухоли с помощью КТ или МРТ также следует проводить в любое время, если есть клинические показания. Субъекты, не получавшие лечения путем ЧКВ и имеющие в анамнезе результаты сканирования опухоли, подлежащие оценке в соответствии с RECIST v1.1 и выполненные в течение 28 дней до включения в исследование, не нуждаются в повторном сканировании для целей скрининга. Оценку ответа на терапевтические решения следует проводить с использованием рекомендаций RECIST v1.1 путем оценки исследователя и imRECIST в виде поисковой оценки.

Промежуточные результаты

[00106] Промежуточные результаты: 38 пациентов были зачислены в следующие когорты на стадии 1: Когорта А (n=14, из которых двое получали дозу 60 мг), Когорта В (n=14) и Когорта С (n=10). Когорта А на стадии 2 открыта для зачисления. В связи с наблюдаемыми явлениями тромбоцитопении комитет по наблюдению за исследованием

рекомендовал продолжить прием СС-90011 в дозе 40 мг QW (первоначально 60 мг) в сочетании с ниволумабом 480 мг Q4W.

[00107] Что касается ответивших на лечение, наблюдали следующие ответы:

Когорта А: 2 подтвержденных частичных ответа, 1 неподтвержденный частичный ответ;

Когорта В: 1 неподтвержденный частичный ответ; и

Когорта С: 1 неподтвержденный частичный ответ.

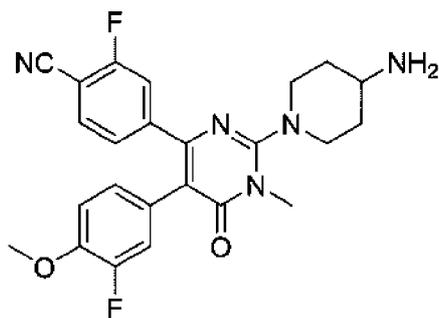
[00108] Хотя были проиллюстрированы и описаны определенные варианты осуществления, следует понимать, что в них могут быть внесены изменения и модификации в соответствии с обычными навыками в данной области без отклонения от технологии в ее более широких аспектах, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта с мелкоклеточным раком легких (МРЛ) и/или плоскоклеточным немелкоклеточным раком легких (ПНМРЛ), предусматривающий:

- (a) введение индивидууму ингибитора LSD-1; и
- (b) одновременное введение ниволумаба;

в котором ингибитор LSD-1 представляет собой соединение, имеющее структуру:



или его безилатную соль.

2. Способ по п. 1, в котором субъект имеет любое из следующего:

- (a) полный ответ (ПО) согласно критериям оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1;
- (b) исчезновение всех целевых очагов; и/или
- (c) уменьшение целевых и/или нецелевых патологических лимфоузлов по короткой оси до менее чем приблизительно 10 мм.

3. Способ по п. 1, в котором субъект имеет любое из следующего:

- (a) частичный ответ (ЧО) согласно критериям оценки ответа при солидной опухоли (RECIST), версии 1.1; и/или
- (b) по меньшей мере, 30% уменьшение суммы диаметров целевых очагов с принятием за основу исходного суммарного диаметра.

4. Способ по п. 1, в котором субъект имеет продолжительность ответа, определяемую временем от первого возникновения документированного объективного ответа до времени первого объективно документированного прогрессирования, определяемого критериями оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит первым, причем длительность ответа составляет:

- (a) приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 52 или больше недель;

(b) по меньшей мере, приблизительно 1 неделю, по меньшей мере, приблизительно 2 недели, по меньшей мере, приблизительно 3 недели, по меньшей мере, приблизительно 4 недели, по меньшей мере, приблизительно 5 недель, по меньшей мере, приблизительно 6 недель, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, по меньшей мере, приблизительно 18 недель, по меньшей мере, приблизительно 24 недели, по меньшей мере, приблизительно 30 недель, по меньшей мере, приблизительно 36 недель, по меньшей мере, приблизительно 42 недели, по меньшей мере, приблизительно 48 недель или, по меньшей мере, приблизительно 54 недели; и/или

(c) приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 18 недель, приблизительно 24 недель, приблизительно 30 недель, приблизительно 36 недель, приблизительно 42 недели, приблизительно 48 недель или приблизительно 54 недели.

5. Способ по п. 1, в котором субъект имеет выживаемость без прогрессирования, определяемую от первой дозы исследуемого препарата до даты первого объективно документированного прогрессирования опухоли, определяемого критериями оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит первым, где длительность выживаемости без прогрессирования составляет:

(a) приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 52 или больше недель;

(b) по меньшей мере, приблизительно 1 неделю, по меньшей мере, приблизительно 2 недели, по меньшей мере, приблизительно 3 недели, по меньшей мере, приблизительно 4 недели, по меньшей мере, приблизительно 5 недель, по меньшей мере, приблизительно 6 недель, по меньшей мере, приблизительно 12 недель, по меньшей мере, приблизительно 18 недель, по меньшей мере, приблизительно 24 недели, по меньшей мере, приблизительно 30 недель, по меньшей мере, приблизительно 36 недель, по меньшей мере, приблизительно 42 недели, по меньшей мере, приблизительно 48 недель или, по меньшей мере, приблизительно 54 недели; и/или

(c) приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 12 недель, приблизительно 18 недель, приблизительно 24 недели,

приблизительно 30 недель, приблизительно 36 недель, приблизительно 42 недели, приблизительно 48 недель или приблизительно 54 недели.

6. Способ по любому из пп. 1-5, дополнительно предусматривающий любое из следующих:

- (a) ингибитор LSD-1 вводят перорально;
- (b) ингибитор LSD-1 вводят в форме таблетки или капсулы;
- (c) ингибитор LSD-1 вводят раз в неделю;
- (d) ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 20 мг, 40 мг или 60 мг; и/или
- (e) ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 40 мг.

7. Способ по п. 1, в котором:

(a) ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 20 мг, 40 мг или 60 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток; и/или

(b) ингибитор LSD-1 вводят в дозе приблизительно 40 мг перорально раз в неделю в течение периода в 28 суток; и/или

(c) ингибитор LSD-1 вводят в сутки 1, 8, 15 и 22 в 28-суточный период; и/или

(d) 28-дневный период повторяют до тех пор, пока у субъекта есть полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) согласно критериям оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором:

(a) ниволумаб вводят внутривенно; и/или

(b) ниволумаб вводят в форме инъекции; и/или

(c) ниволумаб вводят раз в две недели или каждые 4 недели; и/или

(d) ниволумаб вводят в дозе, по меньшей мере, приблизительно 240 мг или приблизительно 480 мг; и/или

(e) ниволумаб вводят в дозе приблизительно 240 мг или приблизительно 480 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором:

(a) ниволумаб вводят в дозе приблизительно 480 мг внутривенно раз в неделю в течение периода в 28 суток; и/или

(b) ниволумаб вводят в сутки 1 в 28-суточный период; и/или

(c) 28-дневный период повторяют до тех пор, пока у субъекта есть полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) согласно критериям оценки ответа солидной опухоли (RECIST), версии 1.1.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором субъект демонстрирует одно или несколько из следующих изменений по сравнению с исходным уровнем:

(а) экспрессия гена в периферической крови (LSD1-регулируемые гены в PBMC) и/или в образцах опухоли (SOX-2, Notch1, ASCL1, IGFBP2/5, REST, Hes1, Hey1, MDK, CgA, GRP); и/или

(б) секретируемые белки в крови, выбранные из пептида, высвобождающего проагстрин (pro-GRP) и хромогранина А (CgA) и мидкина; и/или

(с) локализация и/или плотность Т-клеток, МЛСК и других иммунных клеток в опухолевых тканях; и/или

(d) экспрессия белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1) и/или лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1) в опухолевых тканях; и/или

(е) экспрессия лизин-специфической гистоновой деметилазы 1А (LSD1) и/или связанной с LSD1 молекулярной сигнатуры в опухолевой ткани; и/или

(f) белковые маркеры в опухолевых тканях (такие как CXCL9, MCSF, Notch1/2, хромогранин А) и/или в циркулирующих опухолевых клетках (ЦОК); и/или

(g) количество и молекулярные особенности циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) в крови.

11. Способ по п. 10, в котором экспрессия гена в образцах опухоли представляет собой экспрессию гена области, определяющей пол, Y-бокс 2 (SOX2).

12. Способ по п. 10, в котором белковые маркеры в опухолевых тканях представляют собой один или несколько из AC124319,1, ADAR, APOL6, ARID5B, ARL4A, ASCL1, AUTS2, B2M, BANK1, BATF2, BPGM, BST2, BTG1, C1R, C1S, CASP1, CASP3, CASP4, CASP7, CASP8, CHGA, CCL2, CCL5, CCL7, CD274 (PDL1), CD3, CD38, CD4, CD40, CD69, CD74, CD8, CD86, CDH2, CDKN1A, CFB, CFH, CИТА, CMKLR1, CMPK2, CMTR1, CSF2RB, CXCL10, CXCL11, CXCL9, DDX58, DDX60, DHX58, DLL1, DLL3, EIF2AK2, EIF4E3, EPSTI1, FAS, FCGR1A, FGFR1, FGFR13, FGL2, FPR1, GBP4, GBP6, GCH1, GPR18, GRP, GZMA, HELZ2, HERC6, HEY1, HES1, HIF1A, HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-G, ICAM1, IDO1, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFI44L, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFITM2, IFITM3, IFNAR2, IFL10RA, IGFBP2, IGFBP5, IL15, IL15RA, IL18BP, IL2RB, IL4R, IL6, IL7, IRF1, IRF2, IRF4, IRF5, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ISG20, ISOC1, ITGAB, ITGB7, JAG1, JAK2, KAT2B, KLRK1, LAP3, LATS2, LCP2, LGALS3BP, LYSE, LYSMD2, MAGEC2, 1-MAR, MCSF, MDK, METTL7B, MT2A, MEHFD2, MVP, MX1, MX2, MYD88, M-CSF, NAMPT, NCOA3, NEUROD1, NFKB1, NFKBIA, NLRC5, NMI, NOD1, NOTCH1, NOTCH2, NUP93,

OAS2, OAS3, OASL, OGFR, P2RY14, PARP12, PARP14, PDE4B, PD1, PELI1, PFKP, PIM1, PLA2G4A, PLSCR1, PML, PNP, PNPT1, POU2F3, PSMA2, PSMA3, PSMB10, PSMB2, PSMB8, PSMB9, PSME1, PSME2, PTGS2, PTPN1, PTPN2, PTPN6, RAPGEF6, RBCK1, RCOR2, REST, RIPK1, RIPK2, RNF31, RSAD2, RTP4, SAMD9L, SAMHD1, SECTM1, SELP, SERPING1, SGK1, SLAMF7, SLC25A28, SOCS1, SOCS3, SOD2, SOX2, SP110, SPPL2A, SRI, SSPN, ST3GAL5, ST8SIA4, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, TAP1, TAPBP, TDRD7, THBS1, TNFAIP2, TNFAIP3, TNFAIP6, TNFAIP10, TOR1B, TRAFD1, TRIM14, TRIM21, TRIM25, TRIM26, TXNIP, UBE2L6, UPP1, USP18, VAMP5, VAMP8, VEGF, VCAM1, WARS, WNT11, XAF1, XCL1, ZBP1, ZEB1, ZEB2 или ZNFX1.