

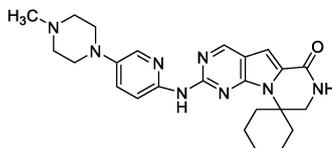
(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043297**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.05.10**(51) Int. Cl. **A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)(21) Номер заявки  
**201991313**(22) Дата подачи заявки  
**2017.12.05**(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА CDK4/6 В СОХРАНЕНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ВО ВРЕМЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СХЕМ**(31) **62/430,302; 62/479,605**(32) **2016.12.05; 2017.03.31**(33) **US**(43) **2019.10.31**(86) **PCT/US2017/064775**(87) **WO 2018/106729 2018.06.14**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**Г1 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**(72) Изобретатель:  
**Соррентино Джессика А., Лэй Энн Й.,  
Страм Джэй С., Робертс Патрик  
Джозеф (US)**(74) Представитель:  
**Строкова О.В., Лыу Т.Н.,  
Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,  
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,  
Парамонова К.В. (RU)**(56) **WO-A1-2016040848  
WO-A2-2016100561**OTTENSMEIER, C. et al., A Novel Phase II Trial of Ipilimumab, Carboplatin and Etoposide (ICE) for the First Line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC), *Annals of Oncology*, 25 (Supplement 4), pages iv511-iv516, 2014; abstract onlyMATSUI, K. et al., Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer, *British Journal of Cancer* 77(11), pages 1961-1965, 1998; abstractMIRATI THERAPEUTICS, The Rationale and Therapeutic Promise of Combining HDAC Inhibitors with Immune Checkpoint Inhibitors, *Mocetinostat + Checkpoint Inhibitors* [Online publication], pages 1-7, February 2016; page 2, column 2, paragraph 1DISIS, M.L., Mechanism of Action of Immunotherapy, *Seminars in Oncology* 41(5), Supplement 5, pages S3-S13, 2014; page S8, column 1, paragraph 4**US-A1-20160185870**

(57) Изобретение предусматривает применение селективного ингибитора циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK4/6) структуры



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения человека, имеющего рак, включающее назначение субъекту терапевтической схемы, содержащей фазу индукции, включающую введение человеку эффективного количества ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, и фазу поддержания, включающую введение ингибитора иммунологических контрольных точек. Добавление селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK 4/6 согласно очень специфической схеме дозирования к комбинации химиотерапевтического средства с ингибитором контрольных точек обеспечивает превосходные результаты в лечении опухоли или рака. Изобретение заключается в том, что короткое импульсное специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK 4/6 во время назначения химиотерапевтической части в составе тройной комплексной терапии оказывает глубокое воздействие на иммунные клетки в раковом микроокружении.

**B1****043297****043297 B1**

### **Заявление относительно родственных заявок**

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/430302, поданной 5 декабря 2016 г., и по предварительной заявке на патент США № 62/479605, поданной 31 марта 2017 г., полное содержание которых включено в данный документ во всех отношениях.

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к области улучшений в схемах противоракового и противоопухолевого лечения, которые изменяют опухолевое микроокружение таким образом, чтобы способствовать провоспалительному микроокружению.

### **Предшествующий уровень техники изобретения**

В иммунотерапии рака врожденная иммунная система хозяина используется для борьбы с раком или опухолью, стимулируя иммунную систему работать сильнее и эффективнее. Важной частью иммунной системы является способность отличать нормальные клетки от чужеродных. Для выполнения этого иммунная система использует "контрольные точки", представляющие собой молекулы на определенных клетках, которые должны быть активированы (или инактивированы), чтобы начать ответ. Рак и опухоли могут найти способы использовать эти контрольные точки для избежания атаки иммунной системой. Примерами "выключателей" являются белки PD-1, PDL-1 и CTLA-4. Недавние успехи в лечении рака включают в себя введение антител к одной из этих контрольных точек-"выключателей", чтобы деактивировать выключатель и позволить иммунной системе хозяина повысить свою способность атаковать пораженную заболеванием клетку.

Несколько ингибиторов иммунологических контрольных точек были одобрены Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Первое такое лекарственное средство, иплимумаб (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb), получившее одобрение для лечения запущенной меланомы, блокирует активность ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4 (CTLA-4), белка контрольной точки, который экспрессируется на поверхности активированных иммунных клеток, называемых цитотоксическими Т-лимфоцитами. CTLA-4 действует как "переключатель", инактивирующий эти Т-клетки, таким образом снижая силу иммунных ответов; иплимумаб связывается с CTLA-4 и предотвращает передачу ингибирующего сигнала от него.

Два других одобренных FDA ингибитора контрольных точек, ниволумаб (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) и пембролизумаб (Keytruda®, Merck), работают аналогичным образом, но нацелены на отличающийся белок-контрольную точку на активированных Т-клетках - белок 1 программируемой гибели клеток (PD-1). Ниволумаб одобрен для лечения некоторых пациентов с запущенной меланомой или запущенным раком легкого, а пембролизумаб одобрен для лечения некоторых пациентов с запущенной меланомой. Дополнительные нацеленные на PD-1 ингибиторы, находящиеся в разработке в настоящее время, включают в себя пидулизумаб (Medivation), MGA012 (MacroGenics) и BGB-A317 (BeiGene). Ингибиторы PD-1 также были описаны Novartis AG в патентах США № 9683048 и № 9683048. Также были разработаны ингибиторы контрольных точек, которые нарушают взаимодействие PD-1 с его лигандом на поверхности раковых клеток, известным как PD-L1 и PD-L2, который понижающе регулирует активность PD-1, а именно, дурвалумаб (Imfinzi®, Astrazeneca), авелумаб (Bavencio®, Pfizer) и атезолизумаб (Tecentriq®, Genentech/Roche)). Дополнительные нацеленные на PD-L1 ингибиторы, находящиеся в разработке, включают в себя Ca-170 (Curis) и LY3300054 (Eli Lilly). Ингибиторы PD-L1 также были описаны Novartis AG в заявке на патент США US 2017/0296659 и международной заявке WO 2016/040892.

Несмотря на то что было показано, что некоторые ингибиторы иммунологических контрольных точек являются эффективными и ведут к длительным ответам у пациентов с различными разновидностями рака, лишь меньшая часть пациентов отвечает на такое лечение. Более того, ряд ингибиторов иммунологических контрольных точек, например, действующее против PD-L1 соединение BMS-936559, не участвовали в дальнейшей разработке вследствие плохих показателей ответа. Подход к повышению показателя ответа на ингибиторы иммунологических контрольных точек заключается в их комбинировании с химиотерапевтическими средствами с целью усиления вызванной иммунным ответом гибели клеток и "примирения" иммунной системы. Тем не менее, сама химиотерапия может вызывать повреждение различных типов клеток иммунной системы, в том числе гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSPC) и иммунных эффекторных клеток, таких как Т-лимфоциты, снижая эффективность комбинации химиотерапевтического средства/ингибитора контрольных точек.

Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении терапевтического подхода для лечения хозяина с раком или опухолью, который повышает сохранение врожденной иммунной системы хозяина во время химиотерапии и /или после нее таким образом, чтобы повысить способность организма к использованию своего собственного иммунного аппарата для уничтожения пораженных заболеванием клеток на кратковременной и/или долговременной основе.

### **Сущность изобретения**

Было неожиданно и внезапно открыто, что добавление селективного, быстродействующего ингибитора CDK 4/6 с коротким периодом полужизни согласно очень специфической схеме дозирования к ком-

бинации химиотерапевтического средства с ингибитором контрольных точек обеспечивает превосходные результаты в лечении опухоли или рака. Неожиданное открытие заключается в том, что специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK 4/6 перед каждым введением химиотерапевтической части в составе тройной комплексной терапии оказывает глубокое воздействие на иммунные клетки в раковом микроокружении. Результат является замечательным в том, что введение ингибитора CDK 4/6, который описан в данном документе, обеспечивает один или несколько из следующего:

- (i) защита инфильтрирующих в опухоль иммунных клеток от повреждения,
- (ii) увеличенная продолжительность иммунного ответа вследствие более высокой частоты опухолевоспецифических Т-клеток памяти,
- (iii) большее снижение количества иммуносупрессорных внутриопухолевых  $T_{reg}$ -клеток и/или
- (iv) изменение экспрессии генов провоспалительных средств.

Экспрессия генов, функционально обогащенных в случае активации лимфоцитов и повышающей регуляции провоспалительного цитокина интерферона  $\gamma$ , является значительно повышенной. Параллельно, несколько генов, вовлеченных в иммунодепрессивные метаболические процессы с активными формами кислорода, подвергаются понижающей регуляции. Эти данные указывают на то, что расчет времени введения ингибитора CDK 4/6 ведет к модуляции экспрессии генов, приводящей в результате к провоспалительному опухолевому микроокружению, которое является благоприятным для снижения вредных воздействий химиотерапии при повышении эффективности для активности ингибитора контрольных точек. Это улучшение обеспечивает значительный прогресс в уровне техники в области лечения рака.

Окончательный результат этого воздействия на микроокружение опухоли представляет собой улучшение способности врожденного иммунного ответа хозяина для эффективной борьбы с раком или опухолью, повышение способности достигать кратковременных (вплоть до примерно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев), долговременных (вплоть до 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев или более) или полных ответов.

Напротив, было открыто, что глубокие благоприятные эффекты этой конкретной схемы дозирования в тройной комплексной терапии химиотерапевтическим средством, ингибитором контрольных точек и ингибитором CDK 4/6 не достигаются, когда ингибитор CDK 4/6 вводят непрерывно или практически непрерывно, что приводит в результате к постоянному ингибированию CDK4/6 в эффекторных иммунных клетках, при этом эффекторные иммунные клетки опухолевого микроокружения остаются супрессированными в течение достаточного времени для того, чтобы они характеризовались заметно пониженной способностью к уничтожению пораженных заболеванием клеток.

Конкретные благоприятные эффекты этой терапии включают в себя или несколько из следующих:

кратковременно типы иммунных клеток внутри опухоли (субпопуляции  $CD4^+T$ ,  $CD8^+T$ ,  $T_{reg}$ , NK и MDSC) являются сильно пролиферирующими и чувствительными к ингибированию CDK4/6, что обеспечивает возможность временного блокирования клеточного цикла ингибитором CDK 4/6, который защищает иммунные инфильтраты от повреждения химиотерапией подобно гемопозитическим предшественникам в костном мозге. При специально рассчитанном по времени введении согласно настоящему изобретению пролиферация одного или нескольких из этих типов клеток, например, может максимально ингибироваться на величину до приблизительно 50, 60, 70, 75 или 80% или более примерно за 6-24 ч, и восстанавливаться за период, примерно равный или меньший чем приблизительно 30, 40, 45, 48, 50 или 60 ч;

сохранение иммунных клеток внутри опухоли с помощью специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK 4/6 при добавлении к комбинациям химиотерапии/ингибитора контрольных точек ведет к повышенной продолжительности ответа на лечение. Может наблюдаться более высокая частота опухолевоспецифических Т-клеток памяти. В некоторых примерах медианная частота на 50 сутки после лечения может быть по меньшей мере примерно в 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4 или 2,6 раза выше или более при схеме со специально рассчитанным по времени ингибитором CDK 4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек, чем при схеме только с химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек. Большая долговечность Т-клеток памяти обеспечивает более продолжительную защиту хозяина от пораженных заболеванием клеток;

добавление специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK 4/6 к комбинированной схеме с химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек ведет к большему уменьшению популяции внутриопухолевых  $T_{reg}$ . В соответствии с определенными вариантами осуществления доля внутриопухолевых  $T_{reg}$  в популяции  $CD4^+$  Т-клеток при применении этой улучшенной схемы может быть вплоть до приблизительно на 10, 20, 25, 30, 35, 40 или 50% ниже по сравнению с терапией химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек отдельно спустя по меньшей мере 7, 8, 9, 10 или 15 суток или больший период после лечения. В соответствии с определенными вариантами осуществления кинетика ингибирования пролиферации  $T_{reg}$  замедляется по сравнению с  $CD8^+$  Т-клетками, указывая на то, что  $CD8^+$  Т-клетки защищены лучше.

В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK 4/6 включает в себя селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK 4/6, соединение I (см. ниже), химиотерапевтическое средство, цитотоксическое в отношении эффекторных иммунных клеток, например, оксалипла-

тин, и антитело к PD1, PD-L1 или CTLA4. В соответствии с другим вариантом осуществления специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK 4/6 включает в себя соединение I, карбоплатин и антитело к PD1, PD-L1 или CTLA4. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения рак представляет собой мелкоклеточную карциному легкого (SCLC). В соответствии с еще одним вариантом осуществления специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK 4/6 включает в себя соединение I, этопозид и антитело к PD1, PD-L1 или CTLA4. В соответствии с одним аспектом этих вариантов осуществления рак представляет собой мелкоклеточную карциному легкого. В соответствии с еще одним аспектом карбоплатин и этопозид применяют в комбинации.

Краткое описание вариантов осуществления настоящего изобретения более подробно представлено ниже.

В соответствии с аспектами настоящим изобретением включаются способы лечения рака или опухоли у субъекта с помощью усиления провоспалительного микроокружения посредством применения регламентированного протокола лечения, включающего специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK4/6, например, селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6, в комбинации с химиотерапевтическим средством, например, химиотерапевтическим средством, которое является цитотоксическим в отношении эффекторных иммунных клеток, и ингибитором иммунологических контрольных точек. Было обнаружено, что при применении ингибитора CDK4/6 во время схемы комплексной терапии с химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек эффекторные иммунные клетки, такие как Т-лимфоциты, защищены от токсичности химиотерапевтического средства и избавлены от временного блокирования клеточного цикла в присутствии вызванной химиотерапией гибели иммуногенных клеток посредством способа, который обеспечивает значительно улучшенное примирование и активацию противоракового иммунного ответа и противораковый эффект, чем без применения ингибитора CDK4/6. Также было обнаружено, что при применении ингибитора CDK4/6 во время схемы терапии с химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек противоопухолевая активность усиливается с помощью независимых и зависимых от клеточного цикла механизмов, в том числе с помощью селективного сокращения популяций внутриопухолевых  $T_{reg}$ , сохранения провоспалительных эффекторных иммунных клеток, таких как опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, и увеличенной продолжительности ответа на лечение. Контролируемое ингибирование CDK4/6 с использованием ингибитора CDK4/6, например, селективного, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6, в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек, которые описаны в данном документе, обеспечивают значительное повышение противоопухолевых эффектов по сравнению с введением химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек отдельно или с непрерывным ингибированием CDK4/6 с использованием ингибитора CDK4/6, дозируемого ежедневно, в том числе действующих более продолжительное время ингибиторов CDK4/6, в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек.

Многие химиотерапевтические средства, например, без ограничения, ингибирующие синтез белка или повреждающие ДНК химиотерапевтические средства, как правило, являются неспецифическими и токсичными для нормальных, быстро делящихся клеток, в том числе эффекторных иммунных клеток, и гематологические токсичности, такие как миелосупрессия, являются распространенным побочным эффектом химиотерапевтического лечения. Эффекторные иммунные клетки обычно требуют активности CDK4/6 для пролиферации, т.е. они являются репликационно зависимыми от CDK4/6 (см. Roberts et al., Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Cancer Therapy. JNCI 2012; 104(6):476-487). Все основные типы внутриопухолевых иммунных клеток, например,  $CD4^+$  Т-клетки,  $CD8^+$  Т-клетки, клетки-естественные киллеры (NK) и происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (MDSC), являются чувствительными к ингибированию CDK4/6. Посредством применения селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6 во время химиотерапевтического лечения эффекторные иммунные клетки, которые являются чувствительными к повреждающим эффектам химиотерапевтических средств во время пролиферации, временно блокируются в фазе G0/G1 клеточного цикла. Посредством защиты этих клеток от повреждающих эффектов химиотерапевтических средств применение специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6 сохраняет иммунную функцию, усиливает активацию Т-клеток и повышает эффективность ингибиторов иммунологических контрольных точек, значительно улучшая противораковый иммунный ответ.

В соответствии с неограничивающими иллюстративными вариантами осуществления примеры 5 и 9, фиг. 10, 11, 19, 20 подтверждают, что специально рассчитанное по времени дозирование ингибитора CDK4/6 в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек селективно защищает провоспалительные инфильтрирующие внутрь опухоли иммунные клетки, при этом селективно снижает внутриопухолевую популяцию противовоспалительных инфильтрирующих клеток, таких как  $CD4^+/CD25^+$   $T_{reg}$  клетки. Это указывает на то, что контролируемое ингибирование пути с участием CDK4/6 ведет к потере супрессирующей функции у  $T_{reg}$  клеток и изменяет их способность к ингибированию пролиферации Т-клеток. Опять же, в качестве иллюстративного варианта осуществления в примере 5, на фиг. 11 показано, что доля внутриопухолевых  $T_{reg}$  клеток была на 40%

ниже у животных, получавших комбинацию специально рассчитанного по времени ингибитора CDK4/6/химиотерапевтического средства/ингибитора иммунологических контрольных точек по сравнению с животными, получающими химиотерапевтическое средство и ингибитор иммунологических контрольных точек без специально рассчитанного по времени введения дозы ингибитора CDK4/6. Соответственно, включение специально рассчитанного по времени введение дозы селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6, который описан в данном документе, обеспечивает целенаправленный подход к устранению нежелательных  $T_{reg}$ -клеток и повышению инфильтратов провоспалительных эффекторных иммунных клеток.

В то время как специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK4/6 ведет к первоначальному значительному снижению пролиферации иммунных клеток (см. пример 10, где снижение составляет более 75%), а пролиферация полезных T-клеток в моделях на животных полностью восстанавливается, как правило, по меньшей мере на 1,5, 2, 2,5 или 3 суток позже. Более того, общая экспрессия генов, ассоциированных с активацией лимфоцитов и повышающей регуляцией провоспалительного цитокина интерферона  $\gamma$ , значительно усиливается (см. неограничивающие иллюстративные примеры 12 и 13, фиг. 25-31). Сравнительно, гены, ассоциированные с иммунодепрессивными метаболическими процессами с формами кислорода, подвергаются понижающей регуляции, указывая на то, что временное блокирование клеточного цикла в инфильтрирующих в опухоль иммунных клетках может вести к модуляции экспрессии генов, приводящей в результате к провоспалительному опухолевому микроокружению, которое является благоприятным для повышения активности ингибитора иммунологических контрольных точек (см. неограничивающий иллюстративный пример 14, фиг. 32-37).

Важно, что специально рассчитанное по времени введение дозы селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6 в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек ведет к повышенной продолжительности ответа на лечение. Неограничивающий иллюстративный пример представлен в примере 11, фиг. 23 и 24, который подтверждает, что большую частоту опухолеспецифических T-клеток памяти наблюдают в моделях опухолей, когда ингибитор CDK4/6 добавляют к комплексной терапии с химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек в этом иллюстративном примере, что приводит в результате к двукратному увеличению популяции опухолеспецифических T-клеток памяти по сравнению с комплексной терапией с химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек без ингибитора CDK4/6. Кроме того, задержка прогрессирования опухоли значительно улучшается при применении специально рассчитанного по времени введения дозы селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6 в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек по сравнению с лечением химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек без ингибитора CDK4/6 или непрерывным ингибированием CDK4/6 с использованием ингибитора CDK4/6, дозируемого ежедневно, в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек; (см. примеры 7 и 16, фиг. 14, 15 и 38).

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения настоящее изобретение относится к улучшенному способу лечения хозяина, например, человека, с раком или опухолью, который включает в себя обеспечение субъекта специально рассчитанным по времени введением селективного ингибитора CDK4/6 в комбинации со схемой лечения химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления введение дозы селективного ингибитора CDK4/6 является специально рассчитанным по времени перед введением химиотерапевтического средства или во время него. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят только перед введением химиотерапевтического средства или во время него. В соответствии с одним вариантом осуществления лечение включает в себя многосуточный цикл лечения, содержащий фазу индукции и фазу поддержания, при этом фаза индукции включает в себя специально рассчитанное по времени введение селективного ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора контрольных точек, при этом селективный ингибитор CDK4/6 вводят только одновременно с введением химиотерапевтического средства или перед ним, например, менее чем приблизительно за 8 ч, менее чем приблизительно за 7 ч, менее чем приблизительно за 6 ч, менее чем приблизительно за 5 ч, менее чем приблизительно за 4 ч, менее чем приблизительно за 3 ч, менее чем приблизительно за 2 ч, менее чем приблизительно за 1 ч или приблизительно за 30 мин до введения химиотерапевтического средства; при этом фаза поддержания включает в себя введение только ингибитора контрольных точек, и при этом фаза поддержания осуществляется после одной или нескольких фаз индукции. В соответствии с одним вариантом осуществления фаза поддержания включает в себя введение ингибитора иммунологических контрольных точек один или несколько раз. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор, который обеспечивает временную защиту эффекторных иммунных клеток, позволяя быстрый повторный вход эффекторных иммунных клеток в клеточный цикл, что обеспечивает возможность активации и пролиферации после прекращения химиотерапевтического эффекта во время фазы индукции. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое

средство представляет собой средство, которое является цитотоксическим или цитостатическим для эффекторных иммунных клеток, например, без ограничения, ингибитор синтеза белка, повреждающее ДНК химиотерапевтическое средство, алкилирующее средство, ингибитор топоизомеразы, ингибитор синтеза РНК, средство, связывающее комплексы ДНК, тиолатное алкилирующее средство, гуаниновое алкилирующее средство, средство, связывающее тубулин, ингибитор ДНК-полимеразы, противораковый фермент, ингибитор RAC1, ингибитор тимидилат-синтазы, оксазофосфоринное соединение, ингибитор интегрина, такой как циленгитид, камптотецин или гомотамптотецин, антифолат или антиметаболит фолата или их комбинация.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения настоящее изобретение относится к способу увеличения популяции провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта с раком или опухолью, включающему специально рассчитанное по времени введение субъекту, такому как человек, эффективного количества селективного ингибитора CDK4/6 в ходе лечения химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток увеличивается на величину вплоть до 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения селективного ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения настоящее изобретение относится к способу повышения активации Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта с раком или опухолью, включающему введение субъекту эффективного количества селективного ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления активированная Т-клетка представляет собой CD4<sup>+</sup> Т-клетку. В соответствии с одним вариантом осуществления активированная Т-клетка представляет собой CD8<sup>+</sup> Т-клетку. В соответствии с одним вариантом осуществления активированные Т-клетки продуцируют интерферон  $\gamma$ . В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 5%, 10%, 15%, 20% или более. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена *INFG*. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена *IL2*. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена *IL18*. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена *LTA*. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения в данном документе представлен способ уменьшения популяции регуляторных Т-клеток ( $T_{reg}$ ) в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта, страдающего от рака, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления  $T_{reg}$  представляет собой CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>  $T_{reg}$ . В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 10%, 20%, 30%, 40% или более по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитор иммунологических контрольных точек согласно терапевтической схеме, которая описана в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

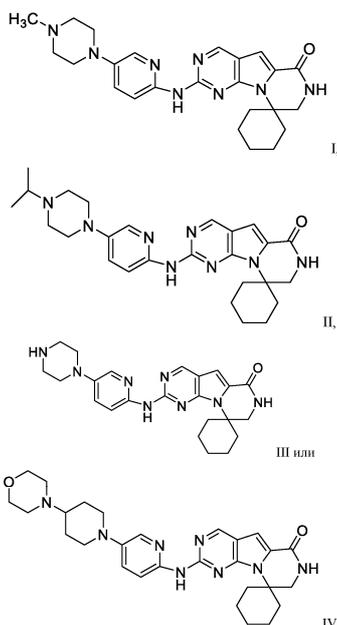
В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения настоящее изобретение относится к способу ингибирования иммуносупрессорной функции регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта с раком или опухолью, включающему введение субъекту эффективного количества селективного ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления  $T_{reg}$  представляет собой CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>  $T_{reg}$ . В соответствии с одним вариантом осуществления пониженную иммуносупрессорную функцию регуляторных Т-клеток измеряют по снижению уровня фосфо-Rb. В соответствии с одним вариантом осуществления уровни фосфо-Rb в регуляторной Т-клетке снижаются по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20% или более по сравнению с необработанными регуляторными Т-клетками. В соответствии с одним вариантом осуществления пониженная иммуносупрессорная функция регуляторных Т-клеток ведет к повышенной пролиферации CD8<sup>+</sup> Т-клеток, например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более по сравнению с по-

пуляцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего специально рассчитанные по времени селективный ингибитор CDK4/6, химиотерапевтическое средство и ингибитор иммунологических контрольных точек согласно терапевтической схеме, которая описана в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения настоящее изобретение относится к способу усиления образования опухолеспецифических Т-клеток памяти у субъекта с раком или опухолью, включающему введение субъекту эффективного количества специально рассчитанных по времени селективного ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в селезенке субъекта, повышается по меньшей мере примерно на 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1% или более от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в крови субъекта, повышается по меньшей мере примерно на 0,5%, 1%, 1,5% или более от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения настоящее изобретение относится к способу защиты внутриопухолевых иммунных клеток от химиотерапии у субъекта с раком или опухолью, включающему введение субъекту эффективного количества специально рассчитанных по времени селективного ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, как описано в данном документе. Защита внутриопухолевых иммунных клеток от токсичности химиотерапии ведет к усиленному противоопухолевому иммунному ответу. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки являются выбранными из CD8<sup>+</sup> Т-клеток, CD4<sup>+</sup> Т-клеток, клеток-натуральных киллеров (NK), моноцитарных происходящих из миелоидного ростка супрессорных клеток (mMDSC) и гранулоцитарных происходящих из миелоидного ростка супрессорных клеток (gMDSC). В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

Ингибитор CDK4/6, применяемый в этой терапевтической схеме, может представлять собой любой селективный ингибитор CDK4/6, который достигает желаемой цели, например, без ограничения, трилациклиб (G1 Therapeutics, Inc.), рибоциклиб (Novartis), палбоциклиб (Pfizer) или абемациклиб (Eli Lilly). В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни, временный ингибитор CDK4/6, например, выбранный из соединения I (трилациклиб), II, III или IV, которое описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства:



В соответствии с одним вариантом осуществления селективный, быстродействующий, характери-

зующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I (триацетил) или его фармацевтически приемлемую композицию, соль, изотопный аналог или пролекарство.

Как предполагается в данном документе, селективный ингибитор CDK4/6 вводят согласно специально рассчитанной по времени терапевтической схеме, которая включает в себя химиотерапевтическое средство и ингибитор иммунологических контрольных точек. Химиотерапевтическое средство может представлять собой любое химиотерапевтическое средство, эффективное или пригодное для лечения рака, опухолей или аномальной клеточной пролиферации. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 вводят перед введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним для того, чтобы эффекторные иммунные клетки были заблокированы во время терапевтического окна для химиотерапевтического средства, снижая или исключая токсические эффекты химиотерапевтического средства в отношении эффекторных иммунных клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 вводят субъекту менее чем приблизительно за 24 ч, приблизительно за 20 ч, приблизительно за 16 ч, приблизительно за 12 ч, приблизительно за 8 ч, приблизительно за 4 ч, приблизительно за 2,5 ч, приблизительно за 2 ч, приблизительно за 1 ч, приблизительно за  $\frac{1}{2}$  ч или менее до лечения с использованием химиотерапевтического средства. В соответствии с конкретным вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 вводят приблизительно за  $\frac{1}{2}$  ч до введения химиотерапевтического средства. Как правило, селективный ингибитор CDK4/6 вводят субъекту перед лечением с использованием химиотерапевтического средства, в результате чего ингибитор CDK4/6 достигает пиковых уровней в сыворотке крови до или во время лечения с использованием химиотерапевтического средства, что обеспечивает возможность ингибирования пролиферации эффекторных иммунных клеток, таким образом защищая их от неблагоприятных эффектов химиотерапии. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят одновременно с воздействием химиотерапевтического средства или близко к нему. В качестве альтернативы, ингибитор CDK4/6, описанный в данном документе, можно вводить после воздействия химиотерапевтического средства, если это желательно для уменьшения повреждения эффекторных иммунных клеток, ассоциированного с воздействием химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

Как предполагается в данном документе, специально рассчитанное по времени введение селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6, который описан в данном документе, можно добавить к протоколу комплексной терапии с любым химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек. Например, селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 можно вводить для того, чтобы репликационно зависимые от CDK4/6 HSPC и эффекторные иммунные клетки блокировались в фазе G1 во время воздействия химиотерапевтического средства, при этом вследствие быстрого исчезновения блокирующего в G1 эффекта селективных, быстродействующих, характеризующихся коротким периодом полужизни ингибиторов CDK4/6, описанных в данном документе, значительное количество эффекторных иммунных клеток повторно входят в клеточный цикл, и являются способными к репликации, и активируются вскоре после воздействия химиотерапевтического средства, когда индуцированная химиотерапевтическим средством гибель раковых клеток и сенсibilизация опухолевыми антигенами являются наиболее высокими. В соответствии с определенными вариантами осуществления селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 вводят перед введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним, при этом химиотерапевтическое средство вводят: например, в 1-3 сутки каждые 21 сутки; в 1-3 сутки каждые 28 суток; в 1 сутки каждые 3 недели; в 1 сутки, 8 суток и 15 суток каждые 28 суток, в 1 сутки и 8 суток каждые 28 суток; в 1 и 8 суток каждые 21 сутки; в 1-5 суток каждые 21 сутки; в 1 сутки недели в течение 6-8 недель; в 1, 22 и 43 сутки; сутки 1 и 2 еженедельно; сутки 1-4 и 22-25; 1-4; 22-25 и 43-46; и согласно химиотерапевтическим схемам подобного типа. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 вводят перед по меньшей мере одним введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним во время химиотерапевтической схемы лечения. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 вводят перед одним или несколькими введениями химиотерапевтического средства или одновременно с ними во время химиотерапевтической схемы лечения. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 вводят перед каждым введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним во время химиотерапевтической схемы лечения.

Настоящее изобретение включает введение ингибитора иммунологических контрольных точек. Ингибиторы иммунологических контрольных точек являются известными в уровне техники и включают в себя, например, без ограничения, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1 и ингибиторы CTLA-4, а также другие, которые описаны в данном документе, и при этом ингибитор может представлять собой малую молекулу, антитело, другой белок или биологический препарат. В соответствии с одним вариантом осу-

шествления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят одновременно с введением ингибитора CDK4/6 и химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят одновременно с введением ингибитора CDK4/6 и химиотерапевтического средства, а затем вводят с равномерными интервалами после них, например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю или более, с целью поддержания эффекта ингибитора иммунологических контрольных точек. В соответствии с другими вариантами осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек можно вводить согласно заранее определенному терапевтическому циклу, например, в 1 сутки 21-суточного цикла, в 1, 8 и 15 сутки 21-суточного цикла и так далее.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения рака у субъекта, включающий назначение субъекту схемы дозирования, которая включает в себя введение химиотерапевтического средства в комбинации с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. Ингибитор CDK4/6 вводят в специально рассчитанным по времени способом перед введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят перед каждым введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят перед по меньшей мере одним введением химиотерапевтического средства и ингибитора CDK4/6 или одновременно с ним. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят перед каждым введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят субъекту один или несколько раз в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором CDK4/6 во время первоначальной фазы индукции. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят субъекту один или несколько раз в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором CDK4/6 во время фазы индукции и один или несколько раз отдельно, например, без одновременного введения химиотерапевтического средства и ингибитора CDK4/6, во время фазы поддержания. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят перед каждым введением химиотерапевтического средства или одновременно с ним, например, во время стандартного химиотерапевтического протокола, такого как, например, 21-суточный цикл, а ингибитор контрольных точек вводят в 1 сутки. После прекращения стандартного химиотерапевтического протокола ингибитор иммунологических контрольных точек дополнительно вводят отдельно в поддерживающей дозе. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек дополнительно вводят один раз, два раза, три раза в неделю или более в течение по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 недель или дольше. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор контрольных точек вводят один раз каждые 21 сутки. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор контрольных точек вводят как фазу индукции, так и фазу поддержания повторяют по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза или более. В соответствии с одним вариантом осуществления фазу индукции повторяют по меньшей мере 4 раза, а фазу поддержания повторяют четыре или более раз, например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более раз. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

Как предполагается в данном документе, ингибитор CDK4/6, например, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6, введение которого специально рассчитывают по времени, как описано в данном документе, вводят в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят одновременно с введением химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят после введения ингибитора CDK4/6 и химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз, два раза, три раза или более во время химиотерапевтического цикла. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В данном документе также предполагается специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек, таким как ингибитор PD-L1, ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4, при этом комбинацию ингибитор CDK4/6/ингибитор иммунологических контрольных точек вводят для поддержания ответа эффекторных иммунных клеток после конца схемы лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек. Например, после завершения схемы лечения с ингибитором

CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек (т.е. фазы индукции) ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно вводить субъекту с периодическими интервалами для поддержания ответа эффекторных иммунных клеток (т.е. фаза поддержания).

В соответствии с одним вариантом осуществления поддерживающую схему с комбинацией ингибитора CDK4/6/ингибитора иммунологических контрольных точек назначают по меньшей мере один или несколько раз после прекращения исходной терапевтической схемы. В соответствии с одним вариантом осуществления поддерживающую схему назначают один раз в неделю, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые шесть недель или в соответствующее время, если необходимо. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с определенными аспектами после завершения схемы лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек (т.е. фазы индукции) ингибитор иммунологических контрольных точек отдельно можно вводить субъекту с периодическими интервалами для поддержания ответа эффекторных иммунных клеток (т.е. фаза поддержания).

Как предполагается в данном документе, субъект может иметь любой тип рака, опухоли или аномальной клеточной пролиферации. В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет репликационно независимый от CDK4/6 рак. Репликационно независимый от CDK4/6 рак может представлять собой один из, без ограничения, мелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом, ВПЧ-положительного рака головы и шеи, ретинобластомы, Rb-отрицательного рака мочевого пузыря, Rb-отрицательного рака предстательной железы, остеосаркомы или рака шейки матки. В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточную карциному легкого.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет репликационно зависимый от CDK4/6 рак. Репликационно зависимый от CDK4/6 рак может представлять собой один из, без ограничения, немелкоклеточной карциномы легкого, Rb-положительного рака молочной железы, рака ободочной кишки, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы и глиобластомы. В соответствии с одним вариантом осуществления репликационно зависимый от CDK4/6 рак представляет собой Rb-положительный рак молочной железы. В соответствии с одним вариантом осуществления репликационно зависимый от CDK4/6 рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет рак, который экспрессирует PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления экспрессирующий PD-L1 рак является выбранным из мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, рака мочевого пузыря, почечно-клеточной карциномы, рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, карциномы из клеток Меркеля, рака яичника, меланомы или других солидных опухолей.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет рак мочевого пузыря, рак желудка и пищевода, саркому мягких тканей, холангиогенный рак/рак желчного пузыря, рак яичника или рак шейки матки.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточный рак легкого, и ему вводят химиотерапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, эпопозиды и топотекана или их комбинации, в комбинации со специально рассчитанным по времени введением ингибитора CDK4/6, а также ингибитора иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор иммунологических контрольных точек является выбранным из ингибитора PD-L1, ингибитора PD-1 или ингибитора CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой эпопозид. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой карбоплатин. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой комбинированную терапевтическую схему, содержащую карбоплатин и эпопозид. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой топотекан.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет меланому, и ему вводят химиотерапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из дакарбазина, темозоломида, паклитаксела, паклитаксела, цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина, винбластина или их комбинации, в комбинации с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-













периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с одним вариантом осуществления предполагается способ лечения субъекта, имеющего метастатический рак поджелудочной железы, включающий назначение субъекту терапевтической схемы, содержащей 28-суточную фазу индукции и 28-суточную фазу поддержания, причем фаза индукции включает: введение субъекту эффективного количества гемцитабина во 2, 9 и 16 сутки 28-суточного цикла; введение субъекту эффективного количества абраксана во 2, 9 и 16 сутки 28-суточного цикла; введение субъекту эффективного количества ингибитора CDK4/6 в 1, 2, 8, 9, 15 и 16 сутки 28-суточного цикла и введение субъекту эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек в 1 сутки 28-суточного цикла; и фаза поддержания включает введение субъекту эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек в 1 сутки 28-суточного цикла, при этом фазу поддержания назначают после прекращения фазы индукции. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с одним вариантом осуществления предполагается способ лечения субъекта, имеющего саркому мягких тканей, включающий назначение субъекту терапевтической схемы, содержащей 21-суточную фазу индукции и 21-суточную фазу поддержания, причем фаза индукции включает: введение субъекту эффективного количества доксорубина в 1 сутки 21-суточного цикла; введение субъекту эффективного количества ифосфамида в 1-4 сутки 21-суточного цикла; введение субъекту эффективного количества ингибитора CDK4/6 в 1-4 сутки 21-суточного цикла и введение субъекту эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек в 1 сутки 21-суточного цикла; и фаза поддержания включает введение субъекту эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек в 1 сутки 21-суточного цикла, при этом фазу поддержания назначают после прекращения фазы индукции. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6.

В соответствии с одним вариантом осуществления предполагается способ лечения субъекта, имеющего саркому мягких тканей, включающий назначение субъекту терапевтической схемы, содержащей 21-суточную фазу индукции и 21-суточную фазу поддержания, причем фаза индукции включает: введение субъекту эффективного количества доксорубина во 2 сутки 21-суточного цикла; введение субъекту эффективного количества ифосфамида во 2-5 сутки 21-суточного цикла; введение субъекту эффективного количества ингибитора CDK4/6 в 1-5 сутки 21-суточного цикла и введение субъекту эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек в 1 сутки 21-суточного цикла; и фаза поддержания включает введение субъекту эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек в 1 сутки 21-суточного цикла, при этом фазу поддержания назначают после прекращения фазы индукции. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6, дозируемый, как описано в данном документе, объединяют в единой лекарственной форме с ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В соответствии с одним вариантом осуществления селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 объединяют в единой лекарственной форме с ингибитором CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой иплимумаб (Yervoy®).

В соответствии с одним вариантом осуществления селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 объединяют в единой лекарственной форме с ингибитором PD-1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб (Opdivo®). В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®).

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект или хозяин представляет собой млекопитающее, в том числе человека.

#### **Краткое описание фигур**

На фиг. 1 изображена скорость роста опухоли за 100 суток в модели сингенной мышью опухолью MC38 после обработки (1) средой, (2) соединением I (100 мг/кг), (3) оксалиплатином, (4) антителом к мышиному PD-L1, (5) соединением I + оксалиплатином, (6) оксалиплатином (вводимым в 1, 8 и 15 сутки) и антителом к мышиному PD-L1 (вводимым в 1, 4, 8 и 11 сутки) и (7) соединением I + оксалиплатином (вводимым в 1, 8, 15 сутки) + антителом к мышиному PD-L1 (вводимым в 1, 4, 8 и 11 сутки). На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, а на оси y представлен объем опу-

холи, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

На фиг. 2 изображена общая выживаемость за 100 суток в модели сингенной мышью опухоли MC38 после обработки (1) средой, (2) соединением I (100 мг/кг), (3) оксалиплатином, (4) антителом к мышному PD-L1, (5) соединением I + оксалиплатином, (6) оксалиплатином (вводимым в 1, 8 и 15 сутки) и антителом к мышному PD-L1 (вводимым в 1, 4, 8 и 11 сутки) и (7) соединением I + оксалиплатином (вводимым в 1, 8, 15 сутки) + антителом к мышному PD-L1 (вводимым в 1, 4, 8 и 11 сутки). На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, и на оси y представлена выживаемость, выраженная в процентах.

На фиг. 3 изображен режим дозирования для исследований с ксенотрансплантатом, которые описаны в примере 2 и примере 3. Мышам назначали один из режимов дозирования химиотерапевтического средства/ингибитора контрольных точек с соединением I или без него. В частности, ингибитор контрольных точек давали только во время обработки химиотерапевтическим средством (I), только после обработки химиотерапевтическим средством (M) или во время и после обработки химиотерапевтическим средством (IM) до полного ответа или гибели животного. В экспериментальных когортах соединением I давали за 30 мин до обработки химиотерапевтическим средством.

На фиг. 4 изображена скорость роста опухоли за 100 суток в модели сингенной мышью опухоли MC38 после обработки (1) средой, (2) оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (3) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (4) оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (5) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (6) оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I) и (7) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I), как описано в примере 2. На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, а на оси y представлен объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

На фиг. 5 изображена общая выживаемость за 100 суток в модели сингенной мышью опухоли MC38 после обработки (1) средой, (2) оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (3) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (4) оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (5) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (6) оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I) и (7) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I), как описано в примере 2. На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, и на оси y представлена выживаемость, выраженная в процентах. \* равно  $p \leq 0,05$ .

На фиг. 6 изображена скорость роста опухоли за 60 суток в модели сингенной мышью опухоли MC38 после обработки (1) средой, (2) оксалиплатином + антителом к мышному PD-I во время режима дозирования (IM) и (3) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-I во время режима дозирования (IM), как описано в примере 3. На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, а на оси y представлен объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

На фиг. 7 изображена общая выживаемость за 60 суток в модели сингенной мышью опухоли MC38 после обработки (1) средой, (2) оксалиплатином + антителом к мышному PD-I во время режима дозирования (IM) и (3) соединением I + оксалиплатином + антителом к мышному PD-I во время режима дозирования (IM), как описано в примере 3. На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, и на оси y представлена выживаемость, выраженная в процентах.

На фиг. 8 изображена скорость роста опухоли за 30 суток в модели сингенной мышью опухоли MC38 после обработки (1) средой, (2) 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (3) соединением I + 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (4) 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (5) соединением I + 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (6) 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I) и (7) соединением I + 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I), как описано в примере 4. На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, а на оси y представлен объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

На фиг. 9 изображена общая выживаемость за 30 суток в модели сингенной мышью опухоли MC38 после обработки (1) средой, (2) 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (3) соединением I + 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (IM), (4) 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (5) соединением I + 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (M), (6) 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I) и (7) соединением I + 5-FU + антителом к мышному PD-L1 во время режима дозирования (I), как описано в примере 4. На оси x представлена продолжительность исследования, измеряемая в сутках, и на оси y представлена выживаемость, выраженная в процентах.

На фиг. 10 изображен процент CD4+ Т-клеток, когда несущие опухоль MC38 мыши получали обработку средой, оксалиплатином + антителом к PPD-L1 или оксалиплатином + антителом к мышному PD-L1 + соединением I, полученный по результатам анализа методом проточной цитометрии. Опухоли со-

бирали в инфильтратах иммунных клеток через 5 суток после заключительной обработки для анализа, как описано в примере 5. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения), и статистическую значимость различий оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа (\*\* $p < 0,01$  и \*\*\*\* $p < 0,0001$ ). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлено содержание  $CD4^+$  Т-клеток, измеренное в виде процентного значения.

На фиг. 11 изображен процент  $CD4^+$  Т-клеток, когда несущие опухоль MC38 мыши получали обработку средой, оксалиплатином + антителом к мышиному PPD-L1 или оксалиплатином + антителом к мышиному PD-L1 + соединением I, полученный по результатам анализа методом проточной цитометрии. Опухоли собирали в инфильтратах иммунных клеток через 9 суток после заключительной обработки для анализа, как описано в примере 5. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения), и статистическую значимость различий оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа (\*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$ ). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлено содержание  $CD4^+$  Т-клеток, измеренное в виде процентного значения.

На фиг. 12 изображена концентрация IL-2 после *ex vivo* стимуляции спленоцитов у C57BL/6 мышшей, как описано в примере 6. Мышам вводили 3 суточные IP дозы среды, 5-FU или 5-FU + соединения I, и спустя двое и семь суток после заключительной обработки мышшей умерщвляли, и селезенки собирали. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения), и статистическую значимость различий оценивали с применением двухфакторного дисперсионного анализа (\* $p < 0,05$ ). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлена концентрация IL-2, измеряемая в пг/мл.

На фиг. 13 изображена концентрация IFN $\gamma$  после *ex vivo* стимуляции спленоцитов у C57BL/6 мышшей, как описано в примере 6. Мышам вводили 3 суточные IP дозы среды, 5-FU или 5-FU + соединения I, и спустя двое и семь суток после заключительной обработки мышшей умерщвляли, и селезенки собирали. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения), и статистическую значимость различий оценивали с применением двухфакторного дисперсионного анализа (\* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,01$ ). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлена концентрация IFN $\gamma$ , измеряемая в пг/мл.

На фиг. 14 и 15 изображен рост опухоли CT26 у мышшей, как описано в примере 7. Мышей подвергали обработке соединением I (IP, 100 мг/кг, еженедельно $\times 3$ ), антителом к PD-L1 (IP, 5 мг/животное, каждые две недели до конца) и/или оксалиплатином (IP 10 мг/кг, еженедельно $\times 3$ ) и опухоли оценивали. На оси x представлена продолжительность исследования в сутках, а на оси y представлен объем опухоли в мм<sup>3</sup>.

На фиг. 16 изображена активация  $CD4^+$  Т-клеток у несущих опухоль MC38 C5BL/6 мышшей, как описано в примере 8. Мышей подвергали обработке оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышшь, IP) либо (1) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TOP), либо (2) без соединения I (OP) в течение четырех суток. Через двадцать четыре часа после последней дозы мышшей умерщвляли и их селезенки собирали. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлено содержание активированных  $CD4^+$  Т-клеток, измеренное в виде процентного значения.

На фиг. 17 изображена активация  $CD8^+$  Т-клеток у несущих опухоль MC38 C5BL/6 мышшей, как описано в примере 8. Мышей подвергали обработке оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышшь, IP) либо (1) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TOP), либо (2) без соединения I (OP) в течение четырех суток. Через двадцать четыре часа после последней дозы мышшей умерщвляли и их селезенки собирали. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлено содержание активированных  $CD8^+$  Т-клеток, измеренное в виде процентного значения.

На фиг. 18 изображена выраженная в процентах пролиферация  $CD8^+$  Т-клеток в присутствии или в отсутствие  $T_{reg}$ , как описано в примере 8. Мышей подвергали обработке оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышшь, IP) либо (1) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TOP), либо (2) без соединения I (OP) в течение четырех суток. Через двадцать 4 ч после последней дозы мышшей умерщвляли и их селезенки собирали. Спленоциты стимулировали *ex vivo* антителами к CD3/CD28 в течение 72 ч, а затем окрашивали антителами к IL-2 для анализа методом проточной цитометрии. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлено содержание экспрессирующих IL-2 клеток, измеренное в виде процентного значения.

На фиг. 19 изображено *ex vivo* фосфорилирование Rb в  $T_{reg}$ , выделенных из C57BL/6 мышшей, как описано в примере 9.  $CD4^+CD25^+$   $T_{reg}$  очищали от селезенки с применением двухстадийного процесса разделения на магнитных гранулах-обеднения всеми клетками, отличными от  $CD4^+$  клеток, с последующей положительной селекцией  $CD25^+$  клеток. Очищенные  $T_{reg}$  культивировали *ex vivo* с антителами к CD3/CD8 и IL-2 в течение 48 ч с любым количеством из 0, 250 или 1000 нМ соединения I. Культивируемые  $T_{reg}$  затем окрашивали антителами к CD4, Foxp3 и фосфо-Rb для анализа методом проточной цитометрии. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлена концентрация соединения I в наномоль, а на оси y представлено содержание фосфо-Rb<sup>+</sup> клеток, измеренное

в виде процентного значения.

На фиг. 20 представлена *ex vivo* пролиферация CD8<sup>+</sup> Т-клеток в присутствии T<sub>reg</sub>, подвергнутых обработке соединением I, как описано в примере 9. Мышей подвергали обработке оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) либо (1) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TOP), либо (2) без соединения I (OP) в течение четырех суток. Через двадцать четыре часа после последней дозы мышей умерщвляли и их селезенки собирали. Клетки окрашивали антителами к CD4 и CD8, и пролиферацию Т-клеток оценивали по ослаблению средней интенсивности флуоресценции CFSE в CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетках с помощью анализа методом проточной цитометрии. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлена концентрация соединения I в наномоль, а на оси y представлена пролиферация CD8<sup>+</sup> Т-клеток, измеренная в виде процентного значения.

На фиг. 21 и 22 изображено временное ингибирование пролиферации внутриопухолевых иммунных клеток у несущих опухоль MC38 C57B1/6 мышей, как описано в примере 10. Мыши получали обработку одной дозой соединения I (100 мг/кг, IP) с последующим включением EdU (200 мкг/мышь, IP) через 6-48 ч после обработки соединением I. Мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Иммунные клетки подвергали мечению антителами для следующих популяций иммунных клеток:

- (1) CD8<sup>+</sup> Т-клетки;
- (2) CD4<sup>+</sup> Т-клетки;
- (3) T<sub>reg</sub>;
- (4) NK;
- (5) моноцитарные происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (mMDSC);
- (6) гранулоцитарные происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (gMDSC) и
- (7) макрофаги.

Включение EdU выявляли с помощью клик-химии с последующим анализом методом проточной цитометрии. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлено время обработки в часах, а на оси y представлено содержание EdU<sup>+</sup> клеток, измеренное в виде процентного значения.

На фиг. 23 и 24 изображено усиленное образование опухолеспецифических Т-клеток у несущих опухоль MC38 C57BL/6 мышей, как описано в примере 11. Мышей подвергали обработке оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TOP) или без него (OP) в течение 58 суток после режима IM, показанного на фиг. 3. Мышей умерщвляли и их селезенки (фиг. 23) и периферическую кровь (фиг. 24) собирали для анализа. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлено содержание опухолеспецифических Т-клеток, измеренное в виде процентного значения.

На фиг. 25-27 изображена повышающая регуляция генов, которые положительно регулируют экспрессию интерферона гамма у несущих опухоль MC38 C57BL/6 мышей, как описано в примере 12. Мыши получали обработку двумя еженедельными дозами соединения I (100 мг/кг, IP). Спустя одни сутки после последней дозы мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Анализ экспрессии генов для IL2 (фиг. 25), IL118 (фиг. 26) и Lta (фиг. 27) осуществляли на целых опухолях с применением панели для получения профилей экспрессии PanCancer Immune Profiling Panel. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлены нормализованные и преобразованные с помощью Log<sub>2</sub> значения экспрессии для выбранных генов.

На фиг. 28-31 изображена повышающая регуляция экспрессии гена интерферона гамма у несущих опухоль MC38 C57BL/6 мышей, как описано в примере 13. Мыши получали обработку: соединением I (100 мг/кг, IP) (фиг. 28); оксалиплатином (100 мг/кг, IP) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TO) или без него (O) (фиг. 29); антителом к PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TP) или без него (P) (фиг. 30); и как оксалиплатином (100 мг/кг, IP), так и антителом к PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) с соединением I (100 мг/кг, IP) (TOP) или без него (OP) (фиг. 31) в течение восьми суток. Спустя двадцать четыре часа после заключительной дозы мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Анализ экспрессии генов осуществляли на целых опухолях с применением панели для получения профилей экспрессии PanCancer Immune Profiling Panel. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлены нормализованные и преобразованные с помощью Log<sub>2</sub> значения экспрессии для Ifng.

На фиг. 32-37 изображена понижающая регуляция генов, связанных с метаболизмом активных форм кислорода, у несущих опухоль MC38 C57BL/6 мышей, как описано в примере 14. Мыши получали обработку двумя еженедельными дозами соединения I (100 мг/кг, IP). Спустя одни сутки после последней дозы мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Анализ экспрессии генов для Cdk1a (фиг. 32), Sxcl1 (фиг. 33), IL6 (фиг. 34), IL10 (фиг. 35), IL19 (фиг. 36) и Ptgs2 (фиг. 37) осуществляли на целых опухолях с применением панели для получения профилей экспрессии PanCancer Immune Profiling Panel. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлены условия обработки, а на оси y представлены нормализованные и преобразованные с помощью Log<sub>2</sub> значения экспрессии для выбранных генов.

На фиг. 38 изображен рост опухоли MC38 у мышей с непрерывной обработкой соединением I (ежедневно×28) либо с антителом к PD-L1 (раз в две недели×2), либо без него. На оси x представлена продолжительность исследования в сутках, а на оси y представлен объем опухоли в мм<sup>3</sup>.

На фиг. 39 и 40 изображена пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток у несущих опухоль MC38 C57BL/6 мышей, получавших обработку соединением I, как описано в примере 15. "Усы" представляют SEM (стандартная ошибка среднего значения). На оси x представлен тип внутриопухолевых иммунных клеток, а на оси y представлена пролиферация, измеренная в виде процентного значения.

На фиг. 41 изображена блок-схема, кратко излагающая организационный план клинического исследования, представленного в примере 17. Клиническое испытание организовано в виде двух фаз: фазы индукции, которая может быть повторена вплоть до четырех раз, и фазы поддержания. Соединение I или плацебо комбинируют с терапией этопозидом/карбоплатином/атезолизумабом (E/P/A) во время фазы индукции. Только атезолизумаб дозируют во время фазы поддержания.

#### **Подробное раскрытие изобретения**

Было неожиданно и внезапно открыто, что добавление ингибитора CDK 4/6 согласно очень специфической схеме дозирования к комбинации химиотерапии с ингибитором контрольных точек обеспечивает превосходные результаты в лечении опухоли или рака. Неожиданное открытие заключается в том, что специально рассчитанное по времени введение селективного ингибитора CDK 4/6 во время введения химиотерапевтической части в составе тройной комплексной терапии оказывает глубокое воздействие на иммунные клетки в раковом микроокружении. Результат примечателен тем, что специально рассчитанное по времени введение селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK 4/6 обеспечивает одно или несколько из: защиты инфильтрирующих в опухоль иммунных клеток от повреждения, повышенной продолжительности иммунного ответа вследствие высокой частоты опухолеспецифических T-клеток памяти, более глубокого снижения содержания внутриопухолевых иммуносупрессорных T<sub>reg</sub> клеток и/или изменения экспрессии генов провоспалительных средств. Экспрессия генов, функционально обогащенных в случае активации лимфоцитов и повышающей регуляции провоспалительного цитокина интерферона  $\gamma$ , является значительно повышенной. Параллельно, несколько генов, вовлеченных в иммунодепрессивные метаболические процессы с активными формами кислорода, подвергаются понижающей регуляции. Эти данные указывают на то, что специально рассчитанное по времени введение ингибитора CDK 4/6, например, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6, ведет к модуляции экспрессии генов, приводящей в результате к провоспалительному опухолевому микроокружению, которое является благоприятным для повышения активности ингибитора контрольных точек. Это улучшение обеспечивает значительный прогресс в уровне техники в области лечения рака.

Неограничивающие примеры ингибиторов CDK4/6, предполагаемых для применения в данном документе, представляют собой, например, без ограничения, соединения I, II, III и IV, являющиеся сильнодействующими и селективными обратимыми ингибиторами циклин-зависимой киназы (CDK)4/6, которые временно приводят к блокированию клеточного цикла в фазе G0/G1 у HSPC и эффекторных иммунных клеток. Пролиферация этих клеток является зависимой от CDK4/6 и блокируются в фазе G0/G1 клеточного цикла при воздействии, например, соединения I. Если HSPCS и другие эффекторные иммунные клетки временно блокируются в G0/G1, они являются более устойчивыми к повреждающим ДНК эффектам химиотерапии, тем самым снижая последующую токсичность для иммунных клеток. Более того, было обнаружено, что применение ингибитора CDK4/6 в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек для лечения рака усиливает противораковый иммунный ответ. Посредством специального расчета времени введения ингибитора CDK4/6 эффекторные иммунные клетки защищают от повреждения химиотерапевтическим средством и дают им возможность повторно перейти к делению клеток вскоре после того, как повреждающие ДНК эффекты химиотерапевтического средства исчезают, обеспечивая улучшенную иммунологическую реактивность по сравнению со стратегиями, где применяют ингибиторы CDK4/6, которые вводят ежедневно, что приводит в результате к полному и продолжительному ингибированию CDK4/6.

Первоначальные попытки в случае методов иммунотерапии сосредоточивались на применении цитокинов в комбинации с химиотерапией, так называемой "химиоиммунотерапии". Тем не менее, этому подходу препятствовали высокие показатели токсичности без существенного улучшения результатов выживаемости (Atzpodien, J.; Kirchner, H.; Rebmann, U.; Soder, M.; Gertenbach, U.; Siebels, M.; Roigas, J.; Raschke, R.; Salm, S.; Schwindi, B.; et al., Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: Results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br. J. Cancer 2006, 95, 463-469). Интересно, что методы терапии цитокинами обеспечивали устойчивый благоприятный эффект только в подгруппе пациентов, преимущественно у тех, у которых проявлялись клинические или серологические признаки аутоиммунной реакции (Gogas, H.; Ioannovich, J.; Dafni, U.; Stavropoulou-Giokas, C; Frangia, K.; Tsoutsos, D.; Panagiotou, P.; Polyzos, A.; Papadopoulos, O.; Stratigios, A.; et al., Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. N. Engl. J. Med. 2006, 354, 709-718). Другие иммуномодули-

рующие средства вводили с переменным успехом. Например, было обнаружено, что левамизол, антигельминтное лекарственное средство, имеет свойства усиления иммунного ответа, и он был одобрен при раке ободочной и прямой кишки в качестве вспомогательного средства для 5-фторурацила (5-FU), но последующие исследования показали отсутствие благоприятного эффекта. (Wolmark, N.; Rockette, H.; Mamounas, E.; Jones, J.; Wieand, S.; Wickerham, D.L.; Bear, H.D.; Atkins, J.N.; Dimitrov, N.V.; Glass, A.G.; et al., Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C Carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17, 3553-3559). Бацилла Кальмета-Герена (BCG) была разработана в качестве вакцины против туберкулеза, но обеспечивала устойчивые противораковые ответы, когда ее вводили интравезикально при раке мочевого пузыря, и продолжает оставаться стандартом лечения для поверхностно инвазивного рака мочевого пузыря с тех пор, как она была впервые одобрена в 1990 году для этого показания. (Mungan, N.A.; Witjes, J.A. *Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma.* *Br. J. Urol.* 1998, 82, 213-223; Sylvester, R.J.; van der Meijden, A.P.; Witjes, J.A.; Kurth, K. *Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials.* *J. Urol.* 2005, 174, 86-91).

Более современный подход сосредоточился на блокировании способности определенных белков, называемых белками иммунологических контрольных точек, ограничивать силу и длительность иммунных реакций. Эти белки в норме держат иммунные реакции под контролем, предотвращая чрезмерно сильные реакции, которые могут повреждать нормальные клетки, также как и ненормальные клетки; тем не менее, злокачественные опухоли, экспрессирующие эти белки, способны подавлять иммунные реакции (см. Menon, S.; Shin, S.; Dy, G.; *Advances in Cancer Immunotherapy in Solid Tumors, Cancers* 2016, 8(12), 106). Блокирование активности белков иммунологических контрольных точек повышает способность эффекторных иммунных клеток к разрушению раковых клеток.

Терминология.

Соединения описаны с применением стандартной номенклатуры. Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Формы единственного числа не означают ограничение количества, а, скорее, означают наличие по меньшей мере одного из упоминаемых элементов. Термин "или" означает "и/или". Перечисление диапазонов значений предназначено только для того, чтобы служить в качестве способа сокращения записей, относящихся отдельно к каждому отдельному значению, попадающему в пределы диапазона, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в данное описание, как если бы оно было отдельно изложено в данном документе. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон и могут независимо комбинироваться. Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в подходящем порядке, если в данном документе не указано иное, или контекст явно не указывает на иное. Использование примеров или иллюстративных выражений (например, "такой как") предназначено только для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если иное не определяется формулой изобретения. Если не указано иное, технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

В соответствии с неограничивающими вариантами осуществления ингибиторы CDK4/6, например, без ограничения, соединение I, соединение II, соединение III или соединение IV, химиотерапевтическое средство или ингибитор контрольных точек можно применять в форме, которая имеет по меньшей мере одно желательное изотопное замещение атома, в количестве выше распространения изотопа в природе, т.е. является обогащенной.

Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковое атомное число, но отличающиеся массовые числа, т.е. одинаковое количество протонов, но отличающееся количество нейтронов.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в ингибитор CDK4/6, химиотерапевтическое средство или ингибитор контрольных точек для применения в настоящем изобретении, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$ , соответственно. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления меченые изотопом соединения можно применять в исследованиях метаболизма (с  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетических характеристик реакции (например, с  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или в радиотерапии пациентов. В частности, меченое  $^{18}\text{F}$  соединение может являться особенно желательным для ПЭТ или СПЕКТ исследований. Меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства, в целом, можно получить посредством выполнения процедур, раскрытых в схемах или в примерах и процедурах получения, описанных ниже, заменив не меченый изотопом реактив легко доступным меченым изотопом реактивом.

В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода, например, дейтерий ( $^2\text{H}$ ) и тритий ( $^3\text{H}$ ) можно применять везде в описанных структурах, чтобы достичь желаемого результата. В качестве

альтернативы или дополнения, можно применять изотопы углерода, например,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

Изотопные замещения, например, замещения дейтерием, могут быть частичными или полными. Частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один атом водорода замещен дейтерием. В соответствии с определенными вариантами осуществления любое положение, представляющее интерес, является на 90, 95 или 99% или более обогащенным изотопом. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления желательное положение является на 90, 95 или 99% обогащенным дейтерием.

Ингибитор CDK4/6 для применения в настоящем изобретении может образовывать сольват с растворителями (в том числе с водой). Следовательно, в соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления настоящее изобретение включает в себя сольватированную форму соединения. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения согласно настоящему изобретению (в том числе его соли) с одной или несколькими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры растворителей представляют собой воду, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие общепринятые органические растворители. Термин "гидрат" относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение согласно настоящему изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают в себя те, в которых растворитель может быть изотопно замещенным, например,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -ацетон,  $\text{d}_6$ -DMSO. Сольват может находиться в форме жидкости или твердого вещества.

Как в общем предполагается в данном документе, термин "гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники (HSPC)" включает в себя, без ограничения, долгоживущих гемопоэтических стволовых клеток (LT-HSC), короткоживущих гемопоэтических стволовых клеток (ST-HSC), гемопоэтических клеток-предшественников (HPC), мультипотентных предшественников (MPP), ранних предшественников олигодендроцитов (OPP), предшественников моноцитов, предшественников гранулоцитов, общих миелоидных предшественников (CMP), общих лимфоидных предшественников (CLP), гранулоцитарно-моноцитарных предшественников (GMP), предшественников гранулоцитов, предшественников моноцитов и эритро-мегакариоцитарных предшественников (MEP), предшественников мегакариоцитов, предшественников эритроидных клеток, HSC/MPP ( $\text{CD45}^{\text{dim}}/\text{CD34}^+/\text{CD38}^-$ ), OPP ( $\text{CD45}^{\text{dim}}/\text{CD34}^+/\text{CD38}^+$ ), предшественников моноцитов ( $\text{CD45}^+/\text{CD14}^+/\text{CD11b}^+$ ), предшественников гранулоцитов ( $\text{CD45}^+/\text{CD14}^+/\text{CD11b}^+$ ), предшественников эритроидных клеток ( $\text{CD45}^+/\text{CD71}^+$ ) и предшественников мегакариоцитов ( $\text{CD45}^+/\text{CD61}^+$ ).

Термин "эффекторная иммунная клетка", в целом, относится к иммунной клетке, которая выполняет одну или несколько специфических функций. Эффекторные иммунные клетки являются известными в уровне техники и включают в себя, например, без ограничения, Т-клетки, в том числе наивные Т-клетки, Т-клетки памяти, активированные Т-клетки (Т-хелперные ( $\text{CD4}^+$ ) и цитотоксические Т-клетки ( $\text{CD8}^+$ )), TH1 активированные Т-клетки, TH2 активированные Т-клетки, TH17 активированные Т-клетки, наивные В-клетки, В-клетки памяти, плазмобласты, дендритные клетки, моноциты, происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (MDSC) и клетки-натуральные киллеры (NK).

Термин "селективный ингибитор CDK4/6", который используется в контексте соединений, описанных в данном документе, включает в себя соединения, которые ингибируют активность CDK4, активность CDK6 или активность как CDK4, так и CDK6 с молярной концентрацией  $\text{IC}_{50}$ , по меньшей мере приблизительно 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1500, 1800, 2000, 5000 или 10000 раз меньшей, чем молярная концентрация  $\text{IC}_{50}$ , необходимая, чтобы ингибировать в той же степени активность CDK2 в стандартном анализе фосфорилирования.

Термин "быстродействующий ингибитор CDK4/6" относится к быстрому началу проявления биологической активности и короткому времени для достижения  $\text{C}_{\text{max}}$  после введения соединения. Например, быстродействующий ингибитор CDK4/6 может иметь  $\text{T}_{\text{max}}$ , составляющий менее чем приблизительно 2 ч, приблизительно 1 ч, приблизительно 30 мин или приблизительно 15 мин или менее после начала введения.

Термин "характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6" относится к соединению с периодом полужизни, составляющим менее чем, например, приблизительно 16 ч, 15 ч, 14 ч, 13 ч, 12 ч, 11 часов, 10 ч, 9 ч или приблизительно менее чем 8 ч. В медицинском смысле период полужизни лекарственного средства представляет собой время, которое требуется для того, чтобы концентрация лекарственного средства в плазме крови достигла половины от его первоначальной концентрации.

Субъект, получающий лечение, как правило, представляет собой субъекта-человека, хотя следует понимать, что способы, описанные в данном документе, являются эффективными в отношении других животных, таких как млекопитающие и виды позвоночных. Более конкретно, термин "субъект" может включать в себя животных, используемых в анализах, таких как используемые в доклинических исследованиях, в том числе, без ограничения, мыши, крысы, обезьяны, собаки, свиньи и кролики; а также одомашненные свиньи (свиньи и кабаны), члены семейства жвачные, члены семейства лошадиные, домашняя птица, члены семейства кошачьи, члены семейства бычьи, члены семейства мышьиные, члены семейства псовые и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления термин "репликационно независимый от CDK4/6 рак" относится к раку, которому не требуется в значительной степени активность для CDK4/6

репликации. Разновидности рака такого типа часто, но не всегда характеризуются (например, который имеет клетки, проявляющие) повышенным уровнем активности CDK2 или пониженной экспрессией супрессорного белка ретинобластомной опухоли или белка(белкой)-члена(членов) семейства белков ретинобластомы, такого как, без ограничения, p107 и p130. Повышенный уровень активности CDK2 или пониженная или недостаточная экспрессия супрессорного белка ретинобластомной опухоли или белка(белкой)-члена(членов) семейства белков ретинобластомы может быть повышен или понижен, например, по сравнению с нормальными клетками. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышенный уровень активности CDK2 может быть ассоциирован (например, может являться результатом или может наблюдаться совместно с) с амплификацией или сверхэкспрессией протоонкогена MYC. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления повышенный уровень активности CDK2 может быть ассоциирован со сверхэкспрессией циклина E1, циклина E2 или циклина A.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления термин "репликационно зависимый от CDK4/6 рак" относится к раку, который требует активности CDK4/6 для репликации или пролиферации, или рост которого может ингибироваться вследствие активности селективного ингибитора CDK4/6. Разновидности рака и нарушения такого типа могут характеризоваться (например, который имеет клетки, проявляющие) присутствием функционального белка ретинобластомы (Rb). Такие разновидности рака и нарушения классифицируются как Rb-положительные. Rb-положительные нарушения с аномальной клеточной пролиферацией и варианты этого термина, которые используются в данном документе, относятся к нарушениям или заболеваниям, вызванным неконтролируемым или ненормальным клеточным делением, которые характеризуются присутствием функционального белка ретинобластомы и могут включать в себя разновидности рака.

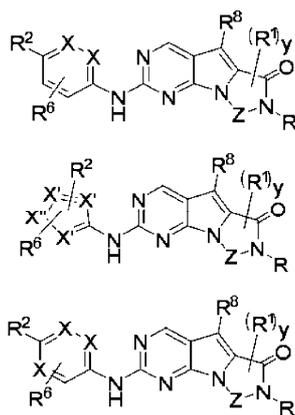
Ингибиторы CDK4/6.

Настоящее изобретение направлено на применение специально рассчитанного по времени введения специфического к CDK4/6 ингибитора в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек, например, ингибитором PD-1, ингибитором PD-L1 или ингибитором CTLA-4, для лечения субъекта, имеющего рак.

Регуляция клеточного цикла управляется и контролируется специфическими белками, которые активируются и деактивируются преимущественно посредством процессов фосфорилирования/дефосфорилирования точно согласованным по времени способом. Ключевые белки, которые координируют начало, развитие и завершение программы клеточного цикла, представляют собой циклин-зависимые киназы (CDK). Циклин-зависимые киназы относятся к семейству серин-треониновых протеинкиназ. Они представляют собой гетеродимерные комплексы, состоящие из каталитической киназной субъединицы и регуляторной циклиновой субъединицы. Активность CDK контролируется ассоциацией с их соответствующими регуляторными субъединицами (циклинами) и белками-ингибиторами CDK (белки Cip & Kip, INK4s), состоянием их фосфорилирования и опосредованным убиквитином протеолитическим разрушением (см. D.G. Johnson, C.L. Walker, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39 (1999) 295-312; D.O. Morgan, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 13 (1997) 261-291; C.J. Sherr, *Science* 274 (1996) 1672-1677; T. Shimamura et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 3751-3754).

Существует четыре CDK, которые существенно вовлечены в клеточную пролиферацию: CDK1, которая преимущественно регулирует переход из фазы G2 в фазу M, и CDK2, CDK4 и CDK6, которые регулируют переход из фазы G1 в фазу S (Malumbres M, Barbacid M. *Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. Nat. Rev. Cancer* 2009; 9(3):153-166). В ранней-средней фазе G1, когда клетка восприимчива к митогенным стимулам, активация CDK4-циклин D и CDK6-циклин D индуцирует фосфорилирование белка ретинобластомы (pRb). Фосфорилирование pRb высвобождает транскрипционный фактор E2F, который попадает в ядро, активируя транскрипцию других циклинов, которые стимулируют дальнейшее развитие клеточного цикла (см., J.A. Diehl, *Cancer Biol. Ther.* 1 (2002) 226-231; C.J. Sherr, *Cell* 73 (1993) 1059-1065). CDK4 и CDK6 представляют собой близкородственные белки с, по сути, неразличимыми биохимическими свойствами (см. M. Malumbres, M. Barbacid, *Trends Biochem. Sci.* 30 (2005) 630-641).

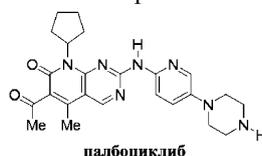
Были разработаны различные средства на основе пиримидина для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В патентах США №№ 8822683; 8598197; 8598186, 8691830, 8829102, 9102683 и 9260442 и соответствующей международной заявке WO 2012/061156, поданной Tavares и Strum, и права по которой переданы G1 Therapeutics, описывается класс N-(гетероарил)пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминовых ингибиторов циклин-зависимой киназы, в том числе ингибиторы формулы (с переменными, которые определены в том документе):



В международной заявке WO 2013/148748 (U.S.S.N. 61/617657), озаглавленной "Лактамные ингибиторы киназ", международной заявке WO 2013/163239 (U.S.S.N. 61/638491), озаглавленной "Синтез лактамов", и международной заявке WO 2015/061407, поданной Tavares, и права по которой также переданы G1 Therapeutics, описывается синтез N-(гетероарил)пирроло[3,2-d]пиримидин-2-аминов и их применение в качестве лактамных ингибиторов киназ.

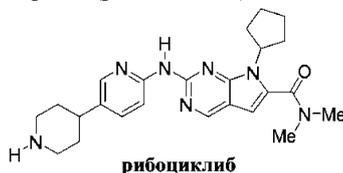
Другие публикации включают в себя следующие: в международной заявке WO 2014/144326, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются соединения и способы защиты нормальных клеток во время химиотерапии с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина; в международной заявке WO 2014/144596, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются соединения и способы защиты гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников от ионизирующей радиации с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина; в международной заявке WO 2014/144847, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются сберегающие HSPC методы лечения ненормальной клеточной пролиферации с применением ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина; в международной заявке WO 2014/144740, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются высокоактивные антинеопластические и антипролиферативные ингибиторы CDK 4/6 на основе пиримидина; в международной заявке WO 2015/161285, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются ингибиторы CDK на основе трициклических пиримидинов для применения в радиационной защите; в международной заявке WO 2015/161287, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются аналогичные ингибиторы CDK на основе трициклических пиримидинов для защиты клеток во время химиотерапии; в международной заявке WO 2015/161283, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются аналогичные ингибиторы CDK на основе трициклических пиримидинов для применения в сберегающих HSPC методах лечения Rb-положительной ненормальной клеточной пролиферации; в международной заявке WO 2015/161288, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются аналогичные ингибиторы CDK на основе трициклических пиримидинов для применения в качестве антинеопластических и антипролиферативных средств; в международной заявке WO 2016/040858, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описывается применение комбинаций ингибиторов CDK4/6 на основе пиримидина с другими антинеопластическими средствами; в международной заявке WO 2016/040848, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются соединения и способы лечения определенных Rb-отрицательных разновидностей рака с использованием ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов топоизомеразы; в международной заявке WO 2016/126889, поданной Strum и соавт., и права по которой переданы G1 Therapeutics, описываются конкретные дозированные составы для лечения рака с использованием ингибиторов CDK4/6.

В международной заявке WO 2003/062236 идентифицирован ряд 2-(пиридин-2-иламино)пиридо[2,3]пиримидин-7-онов для лечения Rb-положительных разновидностей рака, которые проявляют селективность в отношении CDK4/6, в том числе 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо-[2,3-d]-пиримидин-7-он (PD0332991), на который было получено одобрение FDA по ускоренной процедуре, и который в настоящее время реализуется как Ibrance® (палбоциклиб) компанией Pfizer для лечения метастатического рака молочной железы.



VanderWel и соавт. описывают иодсодержащий пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (СК1А) как сильнодействующий и селективный ингибитор CDK4 (см. VanderWel et al., J. Med. Chem. 48 (2005) 2371-2387).

В международной заявке WO 2010/020675, поданной Novartis AG, описываются пирролопиримидиновые соединения в качестве ингибиторов CDK. В международной заявке WO 2011/101409, также поданной Novartis, описываются пирролопиримидины с ингибирующей CDK 4/6 активностью. В патентах США №№ 8324225; 8415355; 8685980; 9962630; 9193732 и 9416136, поданных Novartis AG и Astex Therapeutics Limited, описываются пирролопиримидиновые соединения в качестве ингибиторов CDK, в том числе 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид, который был одобрен FDA для лечения метастатического рака молочной железы и в настоящее время реализуется как Kisqali® (рибоциклиб).



В патенте США №7855211 описываются бензимидазолные соединения, которые являются пригодными в качестве ингибиторов CDK4/6, в том числе N-(5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-5-фтор-4-(4-фтор-1-изопропил-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиримидин-2-амин, который был одобрен FDA для лечения определенных типов рака молочной железы и в настоящее время реализуется как Verzenio® (абемациклиб) компанией Eli Lilly and Company.



Johnson и соавт. сообщали о том, что фармакологическое ингибирование CDK4/6 с применением ингибиторов CDK4/6 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-ил-пиримидин-2-иламино)-8H-пиридо-[2,3-d]-пиримидин-7-она (PD0332991) и 2-бром-12,13-дигидро-5H-индоло[2,3-a]пирроло[3,4]карбазол-5,6-диона (2BrIC) проявляло характеристики защиты от ИР в CDK4/6-зависимых клеточных линиях. (Johnson et al., Mitigation of hematological radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. J Clin. Invest. 2010; 120(7): 2528-2536).

Соединения I, II, III и IV можно получать, как было ранее описано в международной заявке WO 2014/144326, включенной в данный документ во всей своей полноте.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления, как предполагается в данном документе, ингибитор CDK4/6 является выбранным из любого известного ингибитора CDK4/6, например, из трилациклиба, палбоциклиба, абемациклиба и рибоциклиба. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6 является выбранным из соединения I (трилациклиб), соединения II, соединения III или соединения IV или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопного аналога или пролекарства. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение II. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение III. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение IV.

Ингибиторы иммунологических контрольных точек.

Ингибиторы иммунологических контрольных точек для применения в способах, описанных в данном документе, включают в себя, без ограничения, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы PD-L2, ингибиторы CTLA-4, ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM-3 и ингибиторы V-домена Ig супрессора активации T-клеток (VISTA) или их комбинации.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, который блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1 посредством связывания с PD-1 рецептором и, в свою очередь, ингибирует супрессию иммунного ответа. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки PD-1, выбранный из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®), пидилизумаба, AMP-224 (AstraZeneca и MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), MGA012 (MacroGenics), BGB-A317 (BeiGene) SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company and Incyte Corporation), TSR-042 (Tesar) и ингибитора CA-170 для PD-L1/VISTA (Curis Inc.). В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-1 применяют в комбинации с ингибитором CDK4/6, выбранным из соединения I или соединения II. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки PD-1 ниволумаб (Opdivo®), вводимый в эффективном количестве для лечения лимфомы Ходжкина, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, печеночно-клеточной карциномы или рака яичника. Ниволумаб был одобрен FDA для применения при метастатической меланоме, немелкоклеточном раке легкого и почечно-клеточной карциноме. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки PD-1 пембролизумаб (Keytruda®), вводимый в эффективном количестве для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи или уротелиального рака. В соответствии с дополнительным аспектом этого варианта осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки PD-1 пидилизумаб (Medivation), вводимый в эффективном количестве в случае рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) или метастатической меланомы.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, который блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1 посредством связывания с PD-L1 рецептором и, в свою очередь, ингибирует супрессию иммунного ответа. Ингибиторы PD-L1 включают в себя, без ограничения, атезолизумаб, дурвалумаб, KN035CA-170 (Curis Inc.) и LY3300054 (Eli Lilly). В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 применяют в комбинации с ингибитором CDK4/6, выбранным из соединения I или соединения II. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 блокирует взаимодействие между PD-L1 и CD80, ингибируя супрессию иммунного ответа.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки PD-L1 атезолизумаб (Tecentriq®), вводимый в эффективном количестве для лечения метастатического рака мочевого пузыря, метастатической меланомы, метастатического немелкоклеточного рака легкого или метастатической почечно-клеточной карциномы. В соответствии с другим аспектом этого варианта осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой дурвалумаб (AstraZeneca и MedImmune), вводимый в эффективном количестве для лечения немелкоклеточного рака легкого или рака мочевого пузыря. В соответствии с еще одним аспектом данного варианта осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой KN035 (Alphamab), вводимый в эффективном количестве для лечения PD-L1-положительных солидных опухолей. Дополнительный пример ингибитора иммунологической контрольной точки PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), хотя клинические испытания с этим ингибитором были приостановлены по состоянию на 2015 г.

В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки CTLA-4, который связывается с CTLA-4 и ингибирует супрессию иммунного ответа. Ингибиторы CTLA-4 включают в себя, без ограничения, иплимумаб, тремелимумаб (AstraZeneca и MedImmune), AGEN1884 и AGEN2041 (Agenus). В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CTLA-4 применяют в комбинации с ингибитором CDK4/6, выбранным из соединения I или соединения II. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологической контрольной точки CTLA-4 представляет собой иплимумаб (Yervoy®), вводимый в эффективном количестве для лечения метастатической меланомы, адьювантной меланомы или немелкоклеточного рака легкого. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CTLA-4 применяют в комбинации с ингибитором CDK4/6, выбранным из соединения I или соединения II. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с другим вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки LAG-3. Примеры ингибиторов иммунологической контрольной точки LAG-3 включают в себя, без ограничения, BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis) и двойной ингибитор PD-1 и LAG-3 MGD013 (MacroGenics). В соответствии с еще одним аспектом этого варианта осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор иммунологической контрольной точки TIM-3. Специфический ингибитор TIM-3 включает в себя, без ограничения, TSR-022 (Tesaro).

Другие ингибиторы иммунологических контрольных точек для применения в настоящем изобретении, описанные в данном документе, включают в себя, без ограничения, ингибиторы иммунологической контрольной точки B7-H3/CD276, такие как MGA217, ингибиторы иммунологической контрольной точки индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), такие как индоксимод и INCB024360, ингибиторы иммунологической контрольной точки иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (KIR), такие как ли-

рилумаб (BMS-986015), ингибиторы родственной раково-эмбриональному антигену молекулы клеточной адгезии (СЕАСАМ) (например, СЕАСАМ-1, -3 и/или -5). Иллюстративные антитела к СЕАСАМ-1 описаны в WO 2010/125571, WO 2013/082366 и WO 2014/022332, например, моноклональное антитело 34В1, 26Н7 и 5F4 или их рекомбинантная форма, которые описаны, например, в заявке на патент США US 2004/0047858, патенте США № 7132255 и международной заявке WO 99/052552. В соответствии с другими вариантами осуществления антитело к СЕАСАМ связывается с СЕАСАМ-5, как описано, например, в Zheng et al., PLoS One. 2010 September 2; 5(9). pii: e12529 (DOI:10.1371/journal.pone.0021146), или перекрестно реагирует с СЕАСАМ-1 и СЕАСАМ-5, как описано, например, в международной заявке WO 2013/054331 и заявке на патент США US 2014/0271618. Другие ингибиторы контрольных точек могут представлять собой молекулы, направленные на молекулу В- и Т-лимфоцитарного аттенуатора (ВТЛА), например, как описано в Zhang et al., Monoclonal antibodies to B and T lymphocyte attenuator (ВТЛА) have no effect on in vitro B cell proliferation and act to inhibit in vitro T cell proliferation when presented in a cis, but not trans, format relative to the activating stimulus, Clin Exp Immunol. 2011 Jan; 163(1): 77-87.

Химиотерапевтические средства.

Как предполагается в данном документе, специально рассчитанное по времени введение селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6 может осуществляться в комбинации с любым стандартным методом лечения химиотерапевтическим средством в дополнительной комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек.

В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство является токсичным для эффекторных иммунных клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство ингибирует рост клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления вводимое цитотоксическое химиотерапевтическое средство представляет собой повреждающее ДНК химиотерапевтическое средство. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор синтеза белка, повреждающее ДНК химиотерапевтическое средство, алкилирующее средство, ингибитор топоизомеразы, ингибитор синтеза РНК, средство, связывающее комплексы ДНК, тиолатное алкилирующее средство, гуаниновое алкилирующее средство, средство, связывающее тубулин, ингибитор ДНК-полимеразы, противораковый фермент, ингибитор RAC1, ингибитор тимидилат-синтазы, оксазофосфоринное соединение, ингибитор интегрина, такой как циленгитид, камптотecin или гомокамптотecin, антифолат или антимеритаболит фолата.

Цитотоксические химиотерапевтические средства.

Цитотоксические повреждающие ДНК химиотерапевтические средства, как правило, являются неспецифическими и токсичными, особенно в высоких дозах, для нормальных, быстро делящихся клеток, таких как HSPC и эффекторные иммунные клетки. В контексте данного документа термин "повреждающая ДНК" химиотерапия или химиотерапевтическое средство относится к лечению цитостатическим или цитотоксическим средством (т.е. соединением) для снижения или исключения роста или пролиферации нежелательных клеток, например, раковых клеток, при этом цитотоксический эффект средства может являться результатом одного или нескольких из интеркаляции в нуклеиновую кислоту или связывания с нуклеиновой кислотой, алкилирования ДНК или РНК, ингибирования синтеза РНК или ДНК, ингибирования другой активности, связанной с нуклеиновой кислотой (например, синтеза белка), или любого другого цитотоксического эффекта. Такие соединения включают, без ограничения, повреждающие ДНК соединения, которые могут уничтожить клетки. "Повреждающие ДНК" химиотерапевтические средства включают в себя, без ограничения, алкилирующие средства, ДНК-интеркаляторы, ингибиторы синтеза белка, ингибиторы синтеза ДНК или РНК, аналоги оснований в ДНК, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы теломеразы и соединения, связывающиеся с теломерной ДНК. Например, алкилирующие средства включают в себя алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодизепа, карбоквон, метуредепа и уредепа; этиленимины и метилмеламины, такие как алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, хлорметин, хлорметин-оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестрин, преднимустин, трифосфамид и урамустин; и нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин. Другие повреждающие ДНК химиотерапевтические средства включают в себя даунорубин, доксорубин, идарубин, эпирубин, митомицин и стрептозоцин. Химиотерапевтические антимеритаболиты включают в себя гемцитабин, меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин, флударабина фосфат, фторурацил (5-FU), флоксурин, цитарабин, пентостатин, метотрексат, азатиоприн, ацикловир, аденин- $\beta$ -1-D-арабинозид, аметоптерин, аминоптерин, 2-аминопурин, афидиколин, 8-азагуанин, азасерин, 6-азаурацин, 2'-азидо-2'-дезоксинуклеозиды, 5-бромдезоксцитидин, цитозин- $\beta$ -1-D-арабинозид, диазооксинорлейцин, дидезоксинуклеозиды, 5-фтордезоксцитидин, 5-фтордезоксцитидин и гидроксимочевину.

Химиотерапевтические ингибиторы синтеза белка включают в себя абрин, ауринтрикарбонную кислоту, хлорамфеникол, колицин ЕЗ, циклогексимид, дифтеротоксин, эдеин А, эметин, эритромицин, этионин, фторид, 5-фтортриптофан, фусидовую кислоту, гуанилилметилendifосфонат и гуанилилимидифосфат, канамицин, касугамицин, кирромицин и О-метилтреонин. Дополнительные ингибиторы

синтеза белка включают в себя модессин, неомицин, норвалин, пактамицин, паромомицин, пурамицин, ридин, токсин Шига, шовдомицин, спарзоницин, спектиномицин, стрептомицин, тетрациклин, тиострептон и триметоприм.

Ингибиторы синтеза ДНК включают в себя алкилирующие средства, такие как диметилсульфат, азотистые и сернистые иприты; интеркалирующие средства, такие как акридиновые красители, актиномицины, антрацены, бензопирен, бромид этидия, дейодид пропидия-сплетающий; и другие средства, такие как дистамицин и нетропсин. Ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан, тенипозид, ку-мермицин, налидиксовая кислота, новобиоцин и оксолиновая кислота; ингибиторы клеточного деления, в том числе колцеид, митоксантрон, колхицин, винбластин и винкристин; и ингибиторы синтеза РНК, в том числе актиномицин D,  $\alpha$ -аманитин и другие грибные аматоксины, кордицепин (3'-дезоксаденозин), дихлоррибофуранозилбензиллазол, рифампицин, стрептоварицин и стрептолидигин, также можно применять в качестве повреждающего ДНК соединения.

В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство, связывающее комплексы ДНК, такое как камптотедин или этопозид; тиолатное алкилирующее средство, такое как нитрозомочевина, BCNU, CCNU, ACNU или фотесмустин; гуаниновое алкилирующее средство, такое как темозоломид, средство, связывающее тубулин, такое как винбластин, винкристин, винорелбин, винфлулин, криптофицин 52, галоихондрины, такие как галихондрин В, доластатин, такие как доластатин 10 и доластатин 15, гемиастерлины, такие как гемиастерлин А и гемиастерлин В, колхицин, комбрестатины, 2-метоксиэстрадиол, Е7010, паклитаксел, доцетаксел, эпотилон, дискодермолит; ингибитор ДНК-полимеразы, такой как цитарабин; противораковый фермент, такой как аспарагиназа; ингибитор Ras1, такой как 6-тиогуанин; ингибитор тимидилат-синтазы, такой как капецитабин или 5-FU; оксазофосфоринное соединение, такое как цитоксан; ингибитор интегрин, такой как циленгитид; антифолат, такой как пралатрексат; антимаболит фолата, такой как пеметрексед; или камптотедин или гомокамптотедин, такой как дифломотекан.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор топоизомеразы представляет собой ингибитор I типа. В соответствии с другим вариантом осуществления ингибитор топоизомеразы представляет собой ингибитор II типа.

Другие повреждающие ДНК химиотерапевтические средства, токсические эффекты которых уменьшаются раскрытыми в данном документе селективными ингибиторами CDK4/6 включают в себя, без ограничения, цисплатин, перекись водорода, карбоплатин, прокарбазин, ифосфамид, блеомицин, пликамицин, таксол, транс-соединение платины, тиотепу, оксалиплатин и т.п., а также средства подобного типа действия. В соответствии с одним вариантом осуществления повреждающее ДНК химиотерапевтическое средство является выбранным из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, камптотедина и этопозида.

Другие подходящие химиотерапевтические средства включают в себя, без ограничения, радиоактивные молекулы, токсины, также называемые цитотоксинами или цитотоксическими средствами, которые включают в себя любое средство, являющееся вредным для жизнеспособности клеток, средства и липосомы или другие везикулы, содержащие химиотерапевтические соединения. Распространенные противораковые фармацевтические средства включают в себя следующие: винкристин (Oncovin®), липосомальный винкристин (Marqibo®), доксорубин (Adriamycin®), цитарабин (цитозин-арабинозид, ara-C или Cytosar®), L-аспарагиназу (Elspar®) или ПЭГ-L-аспарагиназу (пегаспаргазу или Oncaspar®), этопозид (VP-16), тенипозид (Vumon®), 6-меркаптопурин (6-MP или Purinethol®), преднизон и дексаметазон (декадрон). Примеры дополнительных подходящих химиотерапевтических средств включают в себя, без ограничения, 5-фторурацил, дакарбазин, алкилирующие средства, антрамицин (АМС), антимиотические средства, цис-дихлордиамин платины (II) (DDP) (цисплатин), диаминодихлорплатину, антрациклины, антибиотики, антимаболиты, аспарагиназу, живую BCG (внутри везикул), сульфат блеомицина, калихеамицин, цитохалазин В, дактиномицин (ранее актиномицин), даунорубин-НСI, цитрат даунорубина, денилейкин-дифтитокс, дигидроксиантрацен-дион, доцетаксел, доксорубин-НСI, L-аспарагиназу E. coli, L-аспарагиназу Egwinia, соль фолиниевой кислоты и этопозида, фосфат этопозида, гемцитабин-НСI, идарубин-НСI, интерферон  $\alpha$ -2b, иринотекан-НСI, майтансиноид, хлорметин-НСI, мелфалан-НСI, митрамицин, митомицин С, митотан, паклитаксел, полифепросан 20 с кармустиновым имплантатом, прокарбазин-НСI, стрептозоцин, тенипозид, тиотепу, топотекан-НСI, валрубин, сульфат винбластин, сульфат винкристина и тартрат винорелбина.

Дополнительные цитотоксические химиотерапевтические средства для применения с настоящим изобретением включают в себя: эпирубин, абраксан, таксотер, эпотилон, тафлупозид, висмодегид, азацитидин, доксифлуридин, виндезин и винорелбин.

В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство не представляет собой ингибитор ароматазы. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство не представляет собой стероид. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство не представляет собой ингибитор BCR-ABL.

В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой средство, связывающее комплексы ДНК. В соответствии с одним вариантом осуществления хими-

миотерапевтическое средство представляет собой средство, связывающее тубулин. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующее средство. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой тиолатное алкилирующее средство.

Дополнительные химиотерапевтические средства.

Дополнительные химиотерапевтические средства, которые можно применять, как описано в данном документе, могут включать в себя 2-метоксиэстрадиол или 2ME2, финасунат, этарацизумаб (MEDI-522), HLL1, huN901-DM1, атипримод, мезилат саквинавира, ритонавир, мезилат нелфинавира, сульфат индинавира, плитидепсин, P276-00, типифарниб, леналидомид, талидомид, помалидомид, симвастатин и целекоксиб. Химиотерапевтические средства, пригодные в настоящем изобретении, включают в себя, без ограничения, трастузумаб (Herceptin®), пертузумаб (Perjeta™), лапатиниб (Tykerb®), гефтиниб (Iressa®), эрлотиниб (Tarceva®), цетуксимаб (Erbix®), панитумумаб (Vectibix®), вандетаниб (Caprelsa®), вемурафениб (Zelboraf®), вориностат (Zolanza®), ромидепсин (Istodax®), бексаротен (Targretin®), алиретиноин (Panretin®), третиноин (Vesanoid®), карфилзомиб (Kyprolis™), пралатрексат (Folotyn®), бевацизумаб (Avastin®), зив-афлиберцепт (Zaltrap®), сорафениб (Nexavar®), сунитиниб (Sutent®), пазопаниб (Votrient®), регорафениб (Stivarga®) и кабозатиниб (Cometriq™).

Дополнительные рассматриваемые химиотерапевтические средства включают в себя, без ограничения, ингибитор кальциневрина, например, циклоспорин или аскомицин, например циклоспорин А (Neoral®), FK506 (такролимус), пимекролимус, ингибитор mTOR, например, рапамицин или его производное, например, сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican®), темсиролимус, зотаролимус, биолимус-7, биолимус-9, рапалог, например, ридафоролимус, кэмпас 1H, модулятор рецептора S1P, двойной ингибитор mTORC1 и mTORC2, например, вистусертиб (AZD2014), например, финголимод или его аналог, антитело к IL-8, микофеноловую кислоту или ее соль, например, натриевую соль, или ее пролекарство, например, мофетила микофенолат (CellCept®), ОКТ3 (ортоклон ОКТ3®), преднизон, ATGAM®, Thymoglobulin®, бреквинар натрия, ОКТ4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-дезоксипергуалин, тресперимус, лефлуномид Agava®, антитело к CD25, антитело к IL2R, базиликсимаб (Simulect®), даклизумаб (Zenarax®), мизорибин, дексаметазон, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимус, Elidel®), абатацепт, белатацепт, LFA3lg, этанерцепт (реализуемый ImmuneXcite как Enbrel®), адалимумаб (Humira®), инфликсимаб (Remicade®), антитело к LFA-1, натализумаб (Antegren®), энлимомаб, гавилимомаб, голимумаб, антитимоцитарный иммуноглобулин, сиплизумаб, алефацепт, эфализумаб, пентасу, месалазин, асакол, фосфат кодеина, бенорилат, фенбуфен, напросин, диклофенак, этодолак, индометацин, дасатиниб (Sprycel®), нилотиниб (Tasigna®), бозутиниб (Bosulif®), мезилат иматиниба (Gleevec®) и понатиниб (Iclusig™), амифостин, мезилат доласетрон, дронабинол, эпоэтин- $\alpha$ , этидронат, филграстим, флуконазол, ацетат гозерелина, грамицидин D, гранисетрон, лейковорин кальция, лидокаин, месну, ондансетрон-HCl, пилокарпин-HCl, порфирин натрия, ваталаниб, 1-дегидротестостерон, аллопуринол натрия, бетаметазон, фосфат натрия и ацетат бетаметазона, лейковорин кальция, конъюгированные эстрогены, дексразоксан, дибромманнит, эстерифицированные эстрогены, эстрадиол, натриевую соль эстрамустина-фосфата, этинилэстрадиол, флутамид, фолиниевую кислоту, глюкокортикоиды, ацетат лейпролида, левамизол-HCl, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола, метилтестостерон, нилутамид, ацетат октреотида, памидронат динатрия, прокаиин, пропанолол, тестолактон, тетракаиин, цитрат торемифена и сарграмостим.

В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой лиганды эстрогенового рецептора, такие как тамоксифен, ралоксифен, фулвестрант, анордин, базедоксифен, бропарэстриол, хлортрианизен, цитрат кломифена, циклофенил, лазофоксифен, ормелоксифен или торемифен; лиганд андрогенового рецептора, такой как бикалутамид, энзалутамид, апалутамид, ацетат ципротерона, ацетат хормадина, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутамид, ацетат абиратерона или циметидин; ингибитор ароматазы, такой как летрозол, анастрозол или экземестан; противовоспалительное средство, такое как преднизон; ингибитор оксидазы, такой как аллопуринол; противораковое антитело; противораковое моноклональное антитело; антитело к CD40, такое как лукатумумаб или дацетузумаб; антитело к CD20, такое как ритуксимаб; антитело, которое связывает CD52, такое как алемтузумаб; антитело, которое связывает интегрин, такое как волоциксимаб или натализумаб; антитело к рецептору интерлейкина-6, такое как тоцилизумаб; миметик интерлейкина-2, такой как альдеслейкин; антитело, которое целенаправленно воздействует на IGF1, подобное фигитумумабу; антитело, которое целенаправленно воздействует на DR4, такое как мапатумумаб; антитело, которое целенаправленно воздействует на TRAIL-R2, такое как лексатумумаб или дуланермин; гибридный белок, такой как атацицепт; ингибитор В-клеток, такой как атацицепт; ингибитор протеосомы, такой как карфилзомиб, бортезомиб или маризомиб; ингибитор HSP90, такой как танеспимицин; ингибитор HDAC, такой как вориностат, белиностат или панобилостат; лиганд MAPK, такой как талмапимод; ингибитор PKC, такой как энзастаурин; лиганд HER2 рецептора, такой как трастузумаб, лапатиниб или пертузумаб; ингибитор EGFR, такой как гефтиниб, эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб или вандетаниб; натуральный продукт, такой как ромидепсин; ретиноид, такой как бексаротен, третиноин или алиретиноин; ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK), такой как сунитиниб, регорафениб или пазопаниб; или ингибитор VEGF, такой как зив-афлиберцепт, бецизумаб или довитиниб.

В соответствии с одним вариантом осуществления комбинации ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек дополнительно комбинируют с применением гемопоэтических факторов роста, в том числе, без ограничения, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF, например, такого как Neupogen® (филграстим), Neulasta® (пэг-филграстим) или ленограстим), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF, например, реализуемого как молграмостим и сарграмостим (Leukine®)), M-CSF (макрофагального колониестимулирующего фактора), тромбopoэтина (фактора роста и развития мегакариоцитов (MGDF), например, реализуемого как Romiplostim® и Eltrombopag®), интерлейкина (IL)-12, интерлейкина-3, интерлейкина-11 (фактора ингибирования адипогенеза или опрелвекина), SCF (фактора стволовых клеток, steel-фактора, kit-лиганда или KL) и эритропоэтина (EPO), а также его производных (например, реализуемых в случае эпоэтина- $\alpha$  как дарбэпоэтин, эпоцепт, нанокин, эпофит, эпоген, эпрекс и прокрит; эпоэтин- $\beta$ , реализуемый, например, как неорекормон, рекормон и мирцера), эпоэтин-дельта (например, реализуемый как дайнепо), эпоэтин-омега (например, реализуемый как эпомакс), эпоэтин-зета (например, реализуемый как силапо и ретакрит), а также, например, как эпоцепт, эпотраст, эрипро-сейф, репоитин, винтор, эпофит, эрикин, вепокс, эпоген, релипоэтин, шанпоэтин, зироп и EPIAO). В соответствии с одним вариантом осуществления, соединение I, соединение II, соединение III или соединение IV вводят перед введением гемопоэтического фактора роста. В соответствии с одним вариантом осуществления введение гемопоэтического фактора роста рассчитано по времени таким образом, чтобы эффект ингибитора CDK4/6 в отношении HSPC исчез. В соответствии с одним вариантом осуществления ростовой фактор вводят по меньшей мере через 20 ч после введения ингибитора CDK4/6.

Дополнительные химиотерапевтические средства, рассматриваемые в данном документе, в особенности, в лечении ненормальной ткани женской репродуктивной системы, как например, рака молочной железы, яичника, эндометрия или матки, включают в себя ингибитор эстрогена, в том числе, без ограничения, SERM (селективный модулятор эстрогенового рецептора), SERD (селективный супрессор эстрогенового рецептора), полный супрессор эстрогеновых рецепторов или другую форму частичного или полного антагониста эстрогена. Частично воздействующие антиэстрогеновые средства, подобные ралоксифену и тамоксифену, сохраняют некоторые эстрогеноподобные эффекты, в том числе эстрогеноподобную стимуляцию роста матки, а также, в некоторых случаях, эстрогеноподобное действие во время развития рака молочной железы, что фактически стимулирует опухолевый рост. В отличие от этого, фулвестрант, полностью воздействующее антиэстрогеновое средство, является свободным от эстрогеноподобного действия на матку, и он эффективен в устойчивых к тамоксифену опухолях. Неограничивающие примеры антиэстрогеновых соединений представлены в международной заявке WO 2014/19176, права по которым принадлежат Astra Zeneca, в международных заявках WO 2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132 и заявке на патент США US 2013/0178445, права по которым принадлежат Olema Pharmaceuticals, и в патентах США №№ 9078871, 8853423 и 8703810, а также в заявке на патент США US 2015/0005286, в международных заявках WO 2014/205136 и WO 2014/205138. Дополнительные неограничивающие примеры антиэстрогеновых соединений включают в себя: SERMS, такие как анордин, базедоксифен, бропаэстриол, цитрат кломифена, циклофенил, лазофоксифен, ормелоксифен, ралоксифен, тамоксифен, торемифен и фулвестрант; ингибиторы ароматазы, такие как аминоглутетимид, тестолактон, анастрозол, экземестан, фадрозол, форместан и летрозол; и антигонадотропины, такие как лейпрорелин, цетрореликс, аллилэстренол, ацетат хлормадинона, ацетат дельмадинона, дидрогестерон, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ацетат номегестрола, ацетат норэтистерона, прогестерон и спиронолактон.

Дополнительные химиотерапевтические средства, рассматриваемые в данном документе, в особенности, в лечении ненормальной ткани мужской репродуктивной системы, такой как рак предстательной железы или яичка, включают в себя, без ограничения, ингибитор андрогена (такого как тестостерон), в том числе без ограничения селективный модулятор андрогенового рецептора, селективный супрессор андрогенового рецептора, полный супрессор андрогеновых рецепторов или другую форму частичного или полного антагониста андрогена. В соответствии с одним вариантом осуществления рак предстательной железы или яичка является устойчивым к андрогену. Неограничивающие примеры антиандрогеновых соединений представлены в международной заявке WO 2011/156518 и патентах США № 8455534 и № 8299112. Дополнительные неограничивающие примеры антиандрогеновых соединений включают в себя: ацетат хлормадинона, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутамид, ацетат абиратерона и циметидин.

Химиотерапевтическое средство может включать в себя ингибитор киназы, в том числе, без ограничения, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK) или ингибитор тирозинкиназы селезенки (Syk) или их комбинацию.

Ингибиторы PI3K являются хорошо известными. Примеры ингибиторов PI3-киназы включают в себя, без ограничения, вортманнин, деметоксивиридин, перифозин, идедалисиб, пиктилисиб, паломид 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907 и AEZS-136, дувелисиб, GS-9820, GDC-0032 (2-[4-[2-(2-изопропил-5-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпро-

панамид), MLN-1117 ((2R)-1-фенокси-2-бутанил-гидро-(S)-метилфосфонат или метил(оксо){(2R)-1-фенокси-2-бутанил}окси{фосфоний}), BYL-719 ((2S)-N1-[4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)-4-пиридинил]-2-тиазолил]-1,2-пирролидиндикарбоксамид), GSK2126458 (2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-пиридазинил)-6-хиолинил]-3-пиридинил}бензолсульфонамид), TGX-221 ((±)-7-метил-2-(морфолин-4-ил)-9-(1-фениламиноэтил)-пиридо[1,2-а]-пиримидин-4-он), GSK2636771 (дигидрохлорид 2-метил-1-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-6-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновой кислоты), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-метил-2-морфолино-4-оксо-4H-пиридо[1,2-а]пиримидин-9-ил)этил)амино)бензойная кислота), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-могидроксипропан-1-он), GS-1101 (5-фтор-3-фенил-2-[(S)]-1-[9H-пурин-6-иламино]-пропил)-3H-хиназолин-4-он), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-(3,5-диметоксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид), BAY80-6946 (2-амино-N-(7-метокси-8-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназ), AS 252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидрокси-фенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион), CZ 24832 (5-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-N-трет-бутилпиридин-3-сульфонамид), бупарлисиб (5-[2,6-ди(4-морфолинил)-4-пиримидинил]-4-(трифторметил)-2-пиридинамин), GDC-0941 (2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]метил]-4-(4-морфолинил)тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (также известный как RG7422)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(карбоксиметил)-8-(3-гуанидинопропил)-17-(гидроксиметил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-1-(4-(4-оксо-8-фенил-4H-хромен-2-ил)морфолин-4-ия)-2-окса-7,10,13,16-тетраазаоктадекан-18-оат), PF-05212384 (N-[4-[[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]фенил]-N-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевина), LY3023414, BEZ235 (2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хиолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазо [4,5-с]хиолин-1-ил]фенил}пропаннитрил), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид) и GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хиолинил]метилен]-2,4-тиазолидендион), PX886 ((3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[бис(проп-2-енил)амино]метилен]-5-гидрокси-9-(метоксиметил)-9a,11a-диметил-1,4,7-триоксо-2,3,3a,9,10,11-гексагидроиндено[4,5h]изохромен-10-ил]-ацетат (также известный как сонолисиб)), а также структуру, описанную в международной заявке WO 2014/071109, имеющую формулу.

Ингибиторы ВТК являются хорошо известными. Примеры ингибиторов ВТК включают в себя ибрутиниб (также известный как PCI-32765)(Imbruvica™) (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он), ингибиторы на основе дианилинопиримидина, такие как AVL-101 и AVL-291/292 (N-(3-((5-фтор-2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид) (Avila Therapeutics) (см. публикацию заявки на патент США № 2011/0117073, включенную в данный документ во всей своей полноте), дазатиниб ([N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-иламино)тиазол-5-карбоксамид], LFM-A13 (альфа-циано-бета-гидрокси-бета-метил-N-(2,5-бромфенил)пропенамид), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фениламино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид], CGI-560 4-(трет-бутил)-N-(3-(8-(фениламино)имидазо[1,2-а]пиперазин-6-ил)фенил)бензамид, CGI-1746 (4-(трет-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)фенил)бензамид, CNX-774 (4-(4-((4-((3-акриламидофенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)фенокси)-N-метилпиколинамид), СТА056 (7-бензил-1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-1H-имидазо[4,5-g]хиноксалин-6(5H)-он), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), НМ-71224, АСР-196, ОНО-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид), QL-47 (1-(1-акрилоиллиндолин-6-ил)-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензо[h][1,6]нафтиридин-2(1H)-он) и RN486 (6-циклопропил-8-фтор-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}-фенил)-2H-изохиолин-1-он), а также другие молекулы, способные к ингибированию активности ВТК, например, ингибиторы ВТК, которые раскрыты в Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Ингибиторы СуК являются хорошо известными и включают в себя, например, цердулатиниб (4-(циклопропиламино)-2-((4-(4-этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбоксамид), энтосплетиниб (6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-а]пиперазин-8-амин), фостаматиниб ([6-((5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиридинил)амино)-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4-ил]метилдигидрофосфат), динариевую соль фостаматиниба ((6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-3-оксо-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-4(3H)-ил)метилфосфат натрия), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-иламино)никотинамид-HCl), RO9021 (амид 6-[(1R,2S)-2-аминоциклогексиламино]-4-(5,6-диметилпиридин-2-иламино)пиридазин-3-

карбоновой кислоты), иматиниб (гливек; 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-N-(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)бензамид), стауроспорин, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-(пара-толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PP2 (1-(трет-бутил)-3-(4-хлорфенил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)-4-(мета-толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PRT-062607 (гидрохлорид 4-((3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1R,2S)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид), R112 (3,3'-(5-фторпиримидин-2,4-диил)бис(азандиил)дифенол), R348 (3-этил-4-метилпиридин), R406 (6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-3(4H)-он), YM193306 (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), 7-азаиндол, пикаетаннол, ER-27319 (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), соединение D (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), PRT060318 (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), лутеолин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), апигенин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), кверцетин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), физетин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), мирицетин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте), морин (см. Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, включенную в данный документ во всей своей полноте).

Химиотерапевтическое средство также может представлять собой ингибитор белка 2 В-клеточной лимфомы (Bcl-2). Ингибиторы BCL-2 являются известными в уровне техники и включают в себя, например, АВТ-199 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[[3-нитро-4-[[тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино]фенил]сульфонил]-2-[[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси]бензамид), АВТ-737 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)фенил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[4-[[2(R)-4-(диметиламино)-1-фенилсульфанилбутан-2-ил]амино]-3-нитрофенил]сульфонилбензамид), АВТ-263 ((R)-4-(4-((4'-хлор-4,4-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид), GX15-070 (обатоклак-мезилат, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-4-метоксипиррол-2-илиден]индол; соль метансульфоновои кислоты), 2-метокси-антимидин А3, YC137 (4-(4,9-диоксо-4,9-дигидронафто[2,3-d]тиазол-2-иламино)-фениловый эфир), погосин, этил-2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4H-хромен-3-карбоксилат, нилотиниб-d<sub>3</sub>, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-диметилэтил)фенил]сульфонил]фенил]-2,3,4-тригидрокси-5-[[2-(1-метилэтил)фенил]метил]бензамид), апогосиполон (ApoG2) или G3139 (облимерсен).

Дополнительные химиотерапевтические средства для применения в способах, рассматриваемых в данном документе, включают в себя, без ограничения, мидазолам, ингибиторы MEK, ингибиторы RAS, ингибиторы ERK, ингибиторы ALK, ингибиторы HSP (например, ингибиторы HSP70 и HSP 90 или их комбинация), ингибиторы RAF, соединения, вызывающие апоптоз, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы АКТ, в том числе, без ограничения, МК-2206, GSK690693, перифосин, (KRX-0401), GDC-0068, трицирибин, AZD5363, гонокиол, PF-04691502 и милтефозин, или ингибиторы FLT-3, в том числе, без ограничения, P406, довитиниб, квизартиниб (AC220), амуватиниб (MP-470), тандутиниб (MLN518), ENMD-2076 и KW-2449, или их комбинации. Примеры ингибиторов MEK включают в себя, без ограничения, траметиниб/GSK1120212 (N-(3-{3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]}-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H-ил)фенил)ацетамид), селуметиниб (6-(4-бром-2-хлоранилино)-7-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-3-метилбензимидазол-5-карбоксамид), пимасертиб/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-3-((2-фтор-4-йодфенил)амино)изоникотинамид), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил}карбонил)-3-[(2S)-пиперидин-2-ил]азетидин-3-ол), рефаметиниб/BAY869766/RDEAL19 (N-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)-6-метоксифенил)-1-(2,3-дигидроксипропил)циклопропан-1-сульфонамид), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]бензамид), TAK733 ((R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион), MEK162/ARRY438162 (5-[[4-бром-2-фторфенил]амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид), R05126766 (3-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)-4-пиридил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-он), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-5-((3-оксо-1,2-оксазинан-2-ил)метил)бензамид) или AZD8330 (2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид).

Примеры ингибиторов RAS включают в себя, без ограничения, реолизин и siG12D LODER. Примеры ингибиторов ALK включают в себя, без ограничения, кризотиниб, AP26113 и LDK378. Ингибиторы HSP включают в себя, без ограничения, гелданамицин или 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG) и радицикол.

Известные ингибиторы ERK включают в себя SCH772984 (Merck/Schering-Plough), VTX-11e (Vertex), DEL-22379, уликсертиниб (BVD-523, VRT752271), GDC-0994, FR 180204, XMD8-92 и ERK5-IN-1.

Ингибиторы Raf являются хорошо известными и включают в себя, например, вемурафиниб (N-[3-[[[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]карбонил]-2,4-дифторфенил]-1-пропансульфонамид), тозилат сорафениба (4-[4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоиламино]фенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид; 4-метилбензолсульфонат), AZ628 (3-(2-цианопропан-2-ил)-N-(4-метил-3-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-иламино)фенил)бензамид), NVP-BHG712 (4-метил-3-(1-метил-6-(пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)-N-(3-(трифторметил)фенил)бензамид), RAF-265 (1-метил-5-[2-[5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]пиридин-4-ил]окси-N-[4-(трифторметил)фенил]бензимидазол-2-амин), 2-бромалдизин (2-бром-6,7-дигидро-1H,5H-пирроло[2,3-c]азепин-4,8-дион), ингибитор IV Raf-киназы (2-хлор-5-(2-фенил-5-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)фенол) и N-оксид сорафениба (4-[4-[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]фенокси]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид-1-оксид).

Известные ингибиторы топоизомеразы I, пригодные в настоящем изобретении, включают в себя моногидрохлорид (S)-10-[(диметиламино)метил]-4-этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (топотекан), (S)-4-этил-4-гидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14-(4H,12H)-дион (камптотецин), (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-1,2,3,9,12,15-гексагидро-9-гидрокси-4-метил-10H,13H-бензо(де)пирано(3',4':6,7)индолизино(1,2-b)хинолин-10,13-дион (эксатекан), (7-(4-метилпиперазинометил)-10,11-этилендиокси-20(S)-камптотецин (луртотекан) или (S)-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-4-гидрокси-3,14-диоксо-1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-[1,4'биперидин]-1'-карбоксилат (иринотекан), (R)-5-этил-9,10-дифтор-5-гидрокси-4,5-дигидрооксепино[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,15(1H,13H)-дион (дифломотекан), (4S)-11-((E)-((1,1-диметилэтокси)имино)метил)-4-этил-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано(3',4':6,7)индолизино(1,2-b)хинолин-3,14(4H)-дион (гиматекан), (S)-8-этил-8-гидрокси-15-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-11,14-дигидро-2H-[1,4]диоксино[2,3-g]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9,12(3H,8H)-дион (луртотекан), (4S)-4-этил-4-гидрокси-11-[2-[(1-метилэтил)амино]этил]-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (белотекан), 6-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-2,10-дигидрокси-12-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-12,13-дигидро-5H-индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-5,7(6H)-дион (эдотекарин), 8,9-диметокси-5-(2-N,N-диметиламиноэтил)-2,3-метилendioкси-5H-добензо(c,h)(1,6)нафтиридин-6-он (топовале), бензо[6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11(13H)-он (росеттацин), (S)-4-этил-4-гидрокси-11-(2-(триметилсилил)этил)-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (коситекан), тетрагидрохлорид тетракис{(4S)-9-[[[1,4'-биперидинил]-1'-карбонил]окси]-4,11-диэтил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-4-ил}-N,N',N'',N'''-метантетраилтетраakis[метилениполи(оксиэтилен)окси(1-оксоэтилен)]}тетраглицината (этиринотекан пегол), 10-гидрокси-камптотецин (НОСРТ), 9-нитрокамптотецин (рубитекан), SN38 (7-этил-10-гидроксикамптотецин) и 10-гидрокси-9-нитрокамптотецин (СРТ109), (R)-9-хлор-5-этил-5-гидрокси-10-метил-12-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)-4,5-дигидрооксепино [3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,15(1H,13H)-дион (элмотекан).

В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство не представляет собой ингибитор ароматазы. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство не представляет собой агонист или антагонист эстрогенового или андрогенового рецептора.

Факторы роста.

В соответствии с одним вариантом осуществления комбинации ингибитора CDK4/6, химиотерапевтического средства и ингибитора контрольных точек дополнительно комбинируют с применением гемопоэтических факторов роста, в том числе, без ограничения, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF, например, такого как нейпоген (филграстим), неуласта (пэг-филграстим) или ленограстим), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF, например, реализуемого как молграмостим и сарграмостим (леукин)), M-CSF (макрофагального колониестимулирующего фактора), тромбopoэтина (фактора роста и развития мегакариоцитов (MGDF), например, реализуемого как ромиплостим и элтромбопаг), интерлейкина (IL)-12, интерлейкина-3, интерлейкина-11 (фактора ингибирования адипогенеза или опрелвекина), SCF (фактора стволовых клеток, steel-фактора, kit-лиганда или KL) и эритропоэтина (EPO), а также его производных (например, реализуемых в случае эпоэтина-α как дарбэпоэтин, эпоцепт, нанокин, эпофит, эпоген, эпрекс и прокрит; эпоэтин-β, реализуемый, например, как неорекормон, рекормон и мирцера), эпоэтин-дельта (например, реализуемый как дайнепо), эпоэтин-омега (например, реализуемый как эпомакс), эпоэтин-зета (например, реализуемый как силапо и ретакрит), а также, например, как эпоцепт, эпотраст, эрипро-сейф, репоитин, винтор, эпофит, эрикин, вепокс, эспоген, релипоэтин, шанпоэтин, зироп и EPIAO). В соответствии с одним вариантом осуществле-

ния, соединение I, соединение II, соединение III или соединение IV вводят перед введением гемопоэтического фактора роста. В соответствии с одним вариантом осуществления введение гемопоэтического фактора роста рассчитано по времени таким образом, чтобы эффект ингибитора CDK4/6 в отношении HSPC исчез. В соответствии с одним вариантом осуществления ростовой фактор вводят по меньшей мере через 20 ч после введения ингибитора CDK4/6.

Типы рака или опухоли.

Как предполагается в данном документе, специально рассчитанное по времени применение ингибитора CDK4/6 в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять в лечении субъекта, имеющего рак или опухоль. В соответствии с одним вариантом осуществления рак или опухоль представляют собой репликационно зависимые от CDK4/6 рак или опухоль. В соответствии с одним вариантом осуществления рак или опухоль представляют собой репликационно независимый от CDK4/6 рак или опухоль. В соответствии с одним вариантом осуществления рак представляет собой солидный рак или опухоль. В соответствии с одним вариантом осуществления рак или опухоль представляет собой несолитарный рак или опухоль. В соответствии с одним вариантом осуществления солидная опухоль экспрессирует PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления рак представляет собой гематологический рак. В соответствии с определенными аспектами рак представляет собой лейкоз, лимфому или множественную миелому.

В частности, способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения субъекта с Rb-положительным раком или другим Rb-положительным нарушением, связанным с аномальной клеточной пролиферацией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак или нарушение клеточной пролиферации представляет собой репликационно зависимый от CDK4/6 рак или нарушение клеточной пролиферации, которое относится к раку или нарушению клеточной пролиферации, для репликации или пролиферации при котором требуется активность CDK4/6, или рост которого может ингибироваться вследствие активности ингибитора CDK4/6. Разновидности рака и нарушения такого типа могут характеризоваться (например, который имеет клетки, проявляющие) присутствием функционального белка ретинобластомы. Такие разновидности рака и нарушения классифицируются как Rb-положительные. Rb-положительные нарушения с аномальной клеточной пролиферацией и варианты этого термина, которые используются в данном документе, относятся к нарушениям или заболеваниям, вызванным неконтролируемым или ненормальным клеточным делением, которые характеризуются присутствием функционального белка ретинобластомы и могут включать в себя разновидности рака. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами и способами, описанными в данном документе, можно применять для лечения незлокачественного Rb-положительного нарушения, связанного с ненормальной клеточной пролиферацией. Примеры таких нарушений могут включать в себя незлокачественную пролиферацию лимфоидных клеток, незлокачественные новообразования молочной железы, псориаз, артрит, дерматит, предраковые очаги или полипы в ободочной кишке, нарушения ангиогенеза, опосредованные иммунной системой и не опосредованные иммунной системой воспалительные заболевания, артрит, возрастную макулярную дегенерацию, диабет и другие незлокачественные или доброкачественные нарушения клеточной пролиферации.

Являющиеся мишенью для воздействия типы рака, подходящие для введения соединения, описанного в данном документе, могут включать в себя Rb-положительные: эстрогеновый рецептор-положительный рак, HER2-отрицательный запущенный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы на поздних стадиях, липосаркому, немелкоклеточный рак легкого, рак печени, рак яичника, глиобластому, рефрактерные солидные опухоли, положительный по белку ретинобластомы рак молочной железы, а также положительные по белку ретинобластомы разновидности рака эндометрия, влагалища и яичника и разновидности рака легкого и бронхов, аденокарциному толстой кишки, аденокарциному прямой кишки, герминогенные опухоли центральной нервной системы, тератомы, эстрогеновый рецептор-отрицательный рак молочной железы, эстрогеновый рецептор-положительный рак молочной железы, семейные герминогенные опухоли яичка, HER2-отрицательный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы, рак молочной железы у мужчин, незрелые тератомы яичников, зрелые тератомы яичников, монодермальные и высокоспециализированные тератомы яичников, прогестероновый рецептор-отрицательный рак молочной железы, прогестероновый рецептор-положительный рак молочной железы, рецидивирующий рак молочной железы, рецидивирующий рак ободочной кишки, рецидивирующие экстрагонадальные герминогенные опухоли, рецидивирующую экстрагонадальную несеминомную герминогенную опухоль, рецидивирующие экстрагонадальные семиномы, рецидивирующие злокачественные герминогенные опухоли яичка, рецидивирующие меланомы, рецидивирующие герминогенные опухоли яичников, рецидивирующий рак прямой кишки, экстрагонадальные несеминомные герминогенные опухоли III стадии, экстрагонадальные семиномы III стадии, злокачественные герминогенные опухоли яичка III стадии, герминогенные опухоли яичника III стадии, разновидности рака молочной железы IV стадии, разновидности рака ободочной кишки IV стадии, экстрагонадальные несеминомные герминогенные опухоли IV стадии, экстрагонадальную семиному IV стадии, меланомы IV стадии, герминогенные опухоли яичника IV стадии, разновидности рака прямой кишки IV стадии, незре-

лые тератомы яичка, зрелые тератомы яичка. В соответствии с конкретными вариантами осуществления являющиеся мишенью для воздействия разновидности рака включали эстрогеновый рецептор-положительный, HER2-отрицательный запущенный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы на поздних стадиях, липосаркому, немелкоклеточный рак легкого, рак печени, рак яичника, глиобластому, рефрактерные солидные опухоли, положительный по белку ретинобластомы рак молочной железы, а также положительные по белку ретинобластомы разновидности рака эндометрия, влагалища и яичника и разновидности рака легкого и бронхов, метастатический рак ободочной и прямой кишки, метастатическую меланому с мутацией или амплификацией гена CDK4 или не поддающиеся лечению цисплатином, нерезектабельные герминогенные опухоли.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет рак мочевого пузыря, рак желудка и пищевода, саркому мягких тканей, холангиогенный рак/рак желчного пузыря, рак яичника или рак шейки матки.

В соответствии с одним вариантом осуществления Rb-положительный рак является выбранным из Rb-положительной карциномы, саркомы, в том числе, без ограничения, рак легкого, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичника, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак ободочной кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза или комбинацию одной или нескольких вышеуказанных разновидностей рака.

В соответствии с одним вариантом осуществления Rb-положительный рак является выбранным из группы, состоящей из Rb-положительных: фибросаркомы, миксосаркомы, хондросаркомы, остеосаркомы, хордомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, гемангиосаркомы, ангиосаркомы, лимфангиосаркомы, мезотелиомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, плоскоклеточной карциномы; эпидермоидной карциномы, злокачественных опухолей века, аденокарциномы, гепатомы, печеночно-клеточной карциномы, почечно-клеточной карциномы, гипернефромы, холангиокарциномы, переходно-клеточной карциномы, хориокарциномы, семиномы, карциномы из эмбриональных клеток, анапластической глиомы; мультиформной глиобластомы, нейробластомы, медуллобластомы, злокачественной менингиомы, злокачественной шванномы, нейрофибросаркомы, карциномы паращитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, бронхиального карциноида, феохромоцитомы, карциномы из островковых клеток, злокачественного карциноида, злокачественной параганглиомы, меланомы, злокачественного образования из клеток Меркеля, цистосаркомы филлоидной, разновидностей рака слюнных желез, карцином тимуса, рака мочевого пузыря и опухоли Вильмса.

В большом числе вариантов осуществления Rb-положительный рак или нарушение включает в себя среди прочего заболевание крови или гематологическую злокачественную опухоль, в том числе, без ограничения, нарушение в клетках миелоидного ростка, нарушение в клетках лимфоидного ростка, лейкоз, лимфому, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативный синдром (MPD), нарушение в тучных клетках и миелому (например, множественную миелому). Ненормальная пролиферация Т-клеток, В-клеток и/или NK-клеток может приводить в результате к широкому спектру заболеваний, таких как рак, пролиферативные нарушения и воспалительные/иммунные заболевания. Хозяин, например, человек, пораженный любым из этих нарушений, может получать лечение эффективным количеством комбинации, которая описана в данном документе, для достижения уменьшения симптомов (паллиативное средство) или ослабления первопричинного заболевания (средство, модифицирующее заболевание).

Примеры включают в себя Т-клеточную или NK-клеточную лимфому, например, без ограничения: периферическую Т-клеточную лимфому; анапластическую крупноклеточную лимфому, например, киназа анапластической лимфомы (ALK)-положительную, ALK-отрицательную анапластическую крупноклеточную лимфому или первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому; ангиоиммунобластную лимфому; кожную Т-клеточную лимфому, например, грибовидный микоз, синдром Сезари, первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, первичное кожное лимфопролиферативное нарушение из CD30<sup>+</sup> Т-клеток; первичную кожную агрессивную эпидермотропическую лимфому из CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-клеток; первичную кожную гамма-дельта Т-клеточную лимфому; первичную кожную лимфому из мелких/средних CD4<sup>+</sup> Т-клеток и лимфоматоидный папулез; Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL); NK-клеточную бластную лимфому; Т-клеточную лимфому типа энтеропатии; гемато-селезеночную гамма-дельта Т-клеточную лимфому; лимфобластную лимфому; назальные NK/Т-клеточные лимфомы; связанные с проведением лечения Т-клеточных лимфом; например, лимфомы, которые возникают после трансплантации паренхиматозного органа или костного мозга; Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов; хроническое лимфопролиферативное нарушение из NK-клеток; агрессивный NK-клеточный лейкоз; системное EBV<sup>+</sup> Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание в детском возрасте (ассоциированное с хро-

нически активной инфекцией EBV); лимфому, подобную световой оспе; Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых; ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому; печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому или подкожную панникулит-подобную Т-клеточную лимфому.

В соответствии с одним вариантом осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения хозяина, например, человека, с лимфомой или нарушением или аномалией пролиферации лимфоцитарных или миелоцитарных клеток. Например, способы, которые описаны в данном документе, можно назначать хозяину с лимфомой Ходжкина или неходжкинской лимфомой. Например, хозяин может иметь неходжкинскую лимфому, такую как, без ограничения: СПИД-ассоциированная лимфома; анапластическая крупноклеточная лимфома; ангиоиммуобластная лимфома; НК-клеточная бластная лимфома; лимфома Беркитта; беркиттоподобная лимфома (мелкоклеточная лимфома с нерассеянными ядрами); хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома; кожная Т-клеточная лимфома; диффузная В-крупноклеточная лимфома; Т-клеточная лимфома типа энтеропатии; фолликулярная лимфома; печеночно-селезеночная гамма-дельта Т-клеточная лимфома; лимфобластная лимфома; лимфома из клеток мантийной зоны; лимфома из клеток маргинальной зоны; назальная Т-клеточная лимфома; лимфома в детском возрасте; периферические Т-клеточные лимфомы; первичная лимфома центральной нервной системы; Т-клеточные лейкозы; трансформированные лимфомы; связанные с проведением лечения Т-клеточные лимфомы или макроглобулинемия Вальденстрема.

В качестве альтернативы, способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения субъекта, например, человека, с лимфомой Ходжкина, такой как, без ограничения: лимфома Ходжкина с нодулярным склерозом (CHL); смешанно-клеточная CHL; CHL с истощением лимфоидной ткани; богатая лимфоидной тканью CHL; лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани или нодулярная HL с преобладанием лимфоидной ткани.

В качестве альтернативы, способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения конкретной В-клеточной лимфомы или пролиферативного нарушения, такого как, без ограничения: множественная миелома; диффузная В-крупноклеточная лимфома; фолликулярная лимфома; лимфома из ассоциированной со слизистой лимфоидной ткани (MALT); мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома; средостенная В-крупноклеточная лимфома; нодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (NMZL); селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны (SMZL); внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома; первичная выпотная лимфома или лимфоматоидный гранулематоз; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; волосатоклеточный лейкоз; селезеночная лимфома/лейкоз, не поддающиеся классификации; диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома из красной пульпы селезенки; волосатоклеточный лейкоз-вариант; лимфоплазмацитарная лимфома; болезни тяжелых цепей, например, болезнь тяжелых альфа-цепей, болезнь тяжелых гамма-цепей, болезнь тяжелых мю-цепей; плазматочная миелома; солитарная плазмацитома кости; экстраоссальная плазмацитома; первичная кожная лимфома из клеток фолликулярных центров; богатая Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточная лимфома; DLBCL, ассоциированная с хроническим воспалением; вирус Эпштейна-Барр (EBV)<sup>+</sup> DLBCL в пожилом возрасте; первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; первичная кожная DLBCL с поражением нижних конечностей; ALK<sup>+</sup> В-крупноклеточная лимфома; плазмобластная лимфома; В-крупноклеточная лимфома, возникающая при HHV8-ассоциированной мультицентрической форме; болезнь Кастанеллана; В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с симптомами, промежуточными относительно диффузной В-крупноклеточной лимфомы; или В-клеточная лимфома, не поддающаяся классификации, с симптомами, промежуточными относительно диффузной В-крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина.

В соответствии с одним вариантом осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения лейкоза. Например, субъект может страдать от острого или хронического лейкоза лимфоцитарного или миелогенного происхождения, такого как, без ограничения: острый лимфобластный лейкоз (ALL); острый миелогенный лейкоз (AML); хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); хронический миелогенный лейкоз (CML); ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML); волосатоклеточный лейкоз (HCL); острый промиелоцитарный лейкоз (подтип AML); лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов или хронический Т-клеточный лейкоз взрослых. В соответствии с одним вариантом осуществления пациент имеет острый миелогенный лейкоз, например, недифференцированный AML (M0); миелобластный лейкоз (M1; с минимальным созреванием клеток/без него); миелобластный лейкоз (M2; с созреванием клеток); промиелоцитарный лейкоз (M3 или вариант M3 [M3V]); миеломоноцитарный лейкоз (M4 или вариант M4 с эозинофилией [M4E]); моноцитарный лейкоз (M5); эритролейкоз (M6) или мегакариобластный лейкоз (M7).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак, подлежащий лечению, является выбранным из положительного по эстрогеновому рецептору, HER2-отрицательного запущенного рака молочной железы, метастатического рака молочной железы на поздних стадиях, липосаркомы, немелкоклеточного рака легкого, рака печени, рака яичника, глиобластомы, рефрактерных солидных опухолей, положительного по белку ретинобластомы рака молочной железы, а также положительного по белку ретинобластомы типов рака эндометрия, влагалища и яичника и типов рака легкого и бронхов.

Репликационно независимые от CDK 4/6 нарушения клеточной пролиферации, например, которые

наблюдаются при определенных типах рака, могут характеризоваться одним из или комбинацией повышенной активности циклин-зависимой киназы 1 (CDK1), повышенной активности циклин-зависимой киназы 2 (CDK2), потерей, недостаточностью или отсутствием супрессорного белка ретинобластомной опухоли (Rb) (Rb-нулевые), высокими уровнями экспрессии MYC, повышенным уровнем циклина E1, E2 и повышенным уровнем циклина A. Рак может характеризоваться пониженной экспрессией супрессорного белка ретинобластомной опухоли или белка-члена или белков-членов семейства белков ретинобластомы (таких как, без ограничения, p107 и p130). В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет Rb-нулевой или Rb-дефицитный рак, в том числе, без ограничения мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы с тройным отрицательным фенотипом, ВПЧ-положительный рак головы и шеи, ретинобластому, Rb-отрицательный рак мочевого пузыря, Rb-отрицательный рак предстательной железы, остеосаркому или рак шейки матки.

Происхождение репликационно зависимых от CDK4/6 типов рака можно установить на основании типа опухоли и молекулярно-генетического исследования с применением стандартных методик, и они могут характеризоваться одним или несколькими из группы, в том числе, без ограничения, повышенной активностью CDK1 или CDK2, потерей, недостаточностью или отсутствием супрессорного белка ретинобластомной опухоли (Rb), высокими уровнями экспрессии MYC, повышенным уровнем циклина E (например, E1 или E2) и повышенным уровнем циклина A или экспрессией Rb-инактивирующего белка (такого как кодируемый ВПЧ E7). Такие типы рака могут включать в себя, без ограничения, мелкоклеточный рак легкого, ретинобластому, ВПЧ-положительные злокачественные новообразования, подобные раку шейки матки и типам рака головы и шеи, опухоли с амплифицированным геном MYC, такие как лимфома Беркитта, и рак молочной железы с тройным отрицательным фенотипом; определенные классы саркомы, определенные классы немелкоклеточной карциномы легкого, определенные классы меланомы, определенные классы рака поджелудочной железы, определенные классы лейкоза, определенные классы лимфомы, определенные классы рака головного мозга, определенные классы рака ободочной кишки, определенные классы рака предстательной железы, определенные классы рака яичника, определенные классы рака матки, определенные классы рака щитовидной железы и другой эндокринной ткани, определенные классы рака слюнной железы, определенные классы карциномы тимуса, определенные классы рака почки, определенные классы рака мочевого пузыря и определенные классы рака яичка.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак является выбранным из мелкоклеточного рака легкого, ретинобластомы и рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом (ЕК/PR/Her2-отрицательного) или "базальноподобного" рака молочной железы, который практически всегда характеризуется инактивированными супрессорными белками ретинобластомной опухоли (Rb) и, следовательно, не нуждается в активности CDK4/6 для пролиферации. Рак молочной железы с тройным отрицательным фенотипом (базальноподобный) также практически всегда является генетически или функционально Rb-нулевым. Кроме того, определенные индуцируемые вирусами типы рака (например, рак шейки матки и подтипы рака головы и шеи) экспрессируют вирусный белок (E7), который инактивирует Rb, делая эти опухоли функционально Rb-нулевыми. Полагают, что некоторые типы рака легкого также вызываются HPV. В соответствии с одним конкретным вариантом осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, и пациент получает лечение повреждающим ДНК средством, выбранным из группы, состоящей из этопозида, карбоплатина и цисплатин или их комбинации.

Наличие или отсутствие супрессорного белка ретинобластомы (Rb) (Rb-положительные) можно определить посредством любого из стандартных анализов, известных среднему специалисту в данной области техники, в том числе, без ограничения, вестерн-блоттинга, ELISA (твердофазного иммуноферментного анализа), ИНС (иммуногистохимического анализа) и FACS (флуоресцентно-активированный клеточный сортинг). Выбор анализа будет зависеть от ткани, клеточной линии или заменяющего ткань образца, который используется, например, вестерн-блоттинг и ELISA можно применять с любыми или всеми типами тканей, клеточных линий или заменителей ткани, в то время как способ ИНС будет более подходящим в случае, когда ткань, используемая в способах согласно настоящему изобретению, будет представлять собой опухолевый биоптат. Анализ методом FACS будет наиболее применимым к образцам, которые представляли собой суспензии отдельных клеток, такие как клеточные линии и выделенные мононуклеарные клетки периферической крови. См., например, патентный документ US 20070212736 "Функциональный иммуногистохимический анализ клеточного цикла в качестве прогностического показателя для рака". В качестве альтернативы, молекулярно-генетическое исследование можно применять для определения состояния гена белка ретинобластомы. Молекулярно-генетическое исследование в отношении белка ретинобластомы включает в себя следующие процедуры, которые описаны в Lohmann and Gallie "Retinoblastoma. Gene Reviews" (2010): "A comprehensive, sensitive and economical approach for the detection of mutations in the RB1 gene in retinoblastoma" Journal of Genetics, 88(4), 517-527(2009).

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет рак, который экспрессирует PD-L1. Экспрессию PD-L1 можно определить с помощью способов, известных в уровне техники. Например, экспрессию PD-L1 можно выявить с применением PD-L1 ИНС 22C3 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИНС) in vitro теста, разработанного Dako и Bristol-Meyers Squibb в качестве сопутствующего теста для лечения пембролизумабом. Он представляет собой количественный

анализ с применением мышиного моноклонального антитела к PD-L1, клон 22C3 PD-L1, и визуализирующей системы EnVision FLEX в автоматическом устройстве для иммуногистохимического окрашивания Autostainer Link 48 для выявления PD-L1 в зафиксированной формалином, залитой в парафин (FFPE) ткани немелкоклеточного рака легкого человека. Уровни экспрессии можно измерять с применением балла пропорции опухоли (TPS), которая измеряет процент жизнеспособных опухолевых клеток, проявляющих частичное или полное окрашивание мембраны. Окрашивание может показывать экспрессию PD-L1 от 1% до 100%.

Экспрессию PD-L1 также можно выявить с применением PD-L1 ИHC 28-8 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИHC) *in vitro* теста, разработанного Dako и Merck в качестве сопутствующего теста для лечения ниволумабом. В этом количественном анализе используется кроличье моноклональное антитело к PD-L1, клон 28-8, и визуализирующая система EnVision FLEX в автоматическом устройстве для иммуногистохимического окрашивания Autostainer Link 48 для выявления PD-L1 в зафиксированной формалином, залитой в парафин (FFPE) ткани немелкоклеточного рака легкого человека.

Другие коммерчески доступные тесты для выявления PD-L1 включают в себя анализ Ventana SP263 (разработанный Ventana в сотрудничестве с AstraZeneca), в котором используется кроличье моноклональное антитело к PD-L1, клон SP263, и анализ Ventana SP142 (разработанный Ventana в сотрудничестве с Genentech/Roche), в котором используется кроличье моноклональное антитело к PD-L1, клон SP142.

В соответствии с одним вариантом осуществления экспрессирующий PD-L1 рак является выбранным из мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, рака мочевого пузыря, почечно-клеточной карциномы, рака желудка, рака головы и шеи, мезотелиомы, карциномы из клеток Меркеля, рака яичника, меланомы, рака поджелудочной железы или других солидных опухолей.

Схемы лечения.

Как предполагается в данном документе, введение ингибитора CDK4/6 в комбинации с химиотерапевтическим средством, например, повреждающим ДНК химиотерапевтическим средством, и ингибитором иммунологических контрольных точек специально рассчитывают по времени в дозе, описанной в данном документе, для того, чтобы блокирование в фазе G0/G1, индуцированное ингибитором CDK4/6, являлось кратковременным и временным по своей природе. Клетки, которые находятся в состоянии покоя в фазе клеточного цикла G1, являются более устойчивыми к повреждающему эффекту химиотерапевтических средств, нежели пролиферирующие клетки.

Как описано в данном документе, ингибитор CDK4/6 можно вводить субъекту до лечения с использованием химиотерапевтического средства, во время лечения с использованием химиотерапевтического средства, после воздействия химиотерапевтического средства или при комбинации этих условий. Как предполагается в данном документе, ингибитор CDK4/6, как правило, вводят способом, который обеспечивает возможность легкого доступа лекарственного средства в кровоток, например, с помощью внутривенной (IV) инъекции. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят субъекту менее чем приблизительно за 24 ч, 20 ч, 16 ч, 12 ч, 8 ч или 4 ч, 2,5 ч, 2 ч, 1 ч, 1/2 ч или менее до лечения с использованием химиотерапевтического средства. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления соединение вводят субъекту менее чем приблизительно за 48 ч, 40 ч, 36 ч или 32 ч или менее до лечения с использованием химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

Как правило, ингибитор CDK4/6 вводят субъекту перед лечением с использованием химиотерапевтического средства, в результате чего соединение достигает пиковых уровней в сыворотке крови до или во время лечения с использованием химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят субъекту приблизительно за 30 мин до введения химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят субъекту приблизительно за 30-минутный период, а затем субъекту вводят химиотерапевтическое средство. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят одновременно с воздействием химиотерапевтического средства или близко к нему. Если желательно, соединение можно вводить несколько раз во время лечения химиотерапевтическим средством для максимального повышения ингибирования, в особенности, когда химиотерапевтическое лекарственное средство вводят в течение длительного периода, или оно характеризуется длительным периодом полужизни. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 можно вводить после воздействия химиотерапевтического средства, если это желательно для уменьшения повреждения здоровых клеток, ассоциированного с воздействием химиотерапевтического средства. В соответствии с определенными вариантами осуществления ингибитор CDK4/6 вводят вплоть до приблизительно 1/2 ч, вплоть до приблизительно 1 ч, вплоть до приблизительно 2 ч, вплоть до приблизительно 4 ч, вплоть до приблизительно 8 ч, вплоть до приблизительно 10 ч, вплоть до приблизительно 12 ч, вплоть до приблизительно 14 ч, вплоть до приблизительно 16 ч или вплоть до приблизительно 20 ч или более после воздействия химиотерапевтического средства. В соответствии с конкретным вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят

вплоть до временного интервала приблизительно от 12 ч до 20 ч после воздействия химиотерапевтического средства. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним аспектом применение ингибитора CDK4/6 можно назначать согласно индукционному режиму дозирования со стандартным режимом или схемой дозирования химиотерапевтического средства в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек в течение многосуточного цикла. В соответствии с одним вариантом осуществления многосуточный цикл составляет 21 сутки. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления 21-суточный цикл повторяют 1, 2, 3, 4 или 5 или более раз. Например, ингибитор CDK4/6 можно вводить таким образом, чтобы репликационно зависимые от CDK4/6 HSPC и эффекторные иммунные клетки блокировались в фазе G1 во время воздействия химиотерапевтического средства, при этом вследствие быстрого исчезновения блокирующего в фазе G1 эффекта соединений значительное количество здоровых клеток повторно входят в клеточный цикл и способны к активации и/или воспроизводству посредством деления вскоре после воздействия химиотерапевтического средства, например, в пределах менее чем приблизительно 24, 30, 40 или приблизительно 48 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в комбинации с химиотерапевтическим средством и ингибитором иммунологических контрольных точек, в том числе, без ограничения, согласно схеме лечения, при которой химиотерапевтическое средство вводят: в 1-3 сутки каждые 21 сутки; в 1-3 сутки каждые 28 суток; в 1 сутки каждые 3 недели; в 1 сутки, 8 сутки и 15 сутки каждые 28 суток; в 1 сутки и 8 сутки каждые 28 суток; в 1 и 8 сутки каждые 21 сутки; в 1-5 сутки каждые 21 сутки; в 1 сутки в недели в течение 6-8 недель; в 1, 22 и 43 сутки; 1 и 2 сутки еженедельно; 1-4 и 22-25 сутки; 1-4, 22-25 и 43-46 сутки; и согласно схемам подобного типа, при этом репликационно зависимые от CDK4/6 клетки блокируются в фазе G1 во время воздействия химиотерапевтического средства. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят каждые сутки, каждые двое суток, каждые трое суток, раз в неделю или два раза в неделю. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтические средства представляют собой карбоплатин и этопозид. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой топотекан.

В соответствии с одним аспектом применение ингибитора CDK4/6 можно назначать согласно поддерживающему режиму дозирования со стандартным режимом или схемой дозирования химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, при этом ингибитор CDK4/6 и химиотерапевтическое средство вводят отдельно в течение многосуточного цикла и после завершения многосуточного цикла вводят ингибитор иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 и химиотерапевтическое средство вводят в течение 21-суточного цикла и, начиная с 22 суток, ингибитор иммунологических контрольных точек вводят в течение по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 42 суток, по меньшей мере 63 суток, по меньшей мере 84 суток или по меньшей мере 105 суток. В соответствии с одним вариантом осуществления 21-суточный цикл введения ингибитора CDK4/6 и химиотерапии повторяют 1, 2, 3, 4 или 5 раз перед тем, как вводят ингибитор иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в сутки. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в двое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в трое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в неделю. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 или ингибитор CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб, и химиотерапевтические средства представляют собой карбоплатин и этопозид. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой атезолизумаб, и химиотерапевтическое средство представляет собой топотекан.

В соответствии с одним аспектом применение ингибитора CDK4/6 можно назначать согласно индукционному и поддерживающему режиму дозирования со стандартным режимом или схемой дозирования химиотерапевтического средства и ингибитора иммунологических контрольных точек, при этом ингибитор CDK4/6, химиотерапевтическое средство и ингибитор иммунологических контрольных точек вводят в течение многосуточного цикла в фазе индукции и после завершения многосуточного цикла, ин-

гибитор иммунологических контрольных точек дополнительно вводят в фазе поддержания. В соответствии с одним вариантом осуществления фаза индукции представляет собой 21-суточный цикл. В соответствии с дополнительным вариантом осуществления 21-суточную фазу индукции повторяют вплоть до 1, 2, 3, 4 или 5 раз. В соответствии с одним вариантом осуществления фаза поддержания составляет по меньшей мере 21 сутки, по меньшей мере 42 суток, по меньшей мере 63 суток, по меньшей мере 84 суток или по меньшей мере 105 суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в сутки. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в двое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в трое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в неделю. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, ингибитор иммунологических контрольных точек является выбранным из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 или ингибитора CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб, и химиотерапевтические средства представляют собой карбоплатин и эпоподид. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой атезолизумаб, и химиотерапевтическое средство представляет собой топотекан.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для увеличения популяции провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток увеличивается на величину вплоть до 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 10% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 20% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 30% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 40% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 50% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для повышения активации Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществления активированная Т-клетка

представляет собой CD4<sup>+</sup> Т-клетку. В соответствии с одним вариантом осуществления активированная Т-клетка представляет собой CD8<sup>+</sup> Т-клетку. В соответствии с одним вариантом осуществления активированные Т-клетки продуцируют интерферон  $\gamma$ . В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 5%, 10%, 15%, 20% или более. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 5%. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 10%. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 15%. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 20%. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена IL2, гена IL18 или гена LTA. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена IL2. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена IL18. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена LTA. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для уменьшения популяции регуляторных Т-клеток ( $T_{reg}$ ) в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта, страдающего от рака или опухоли. В соответствии с одним вариантом осуществления  $T_{reg}$  представляет собой CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в  $T_{reg}$  популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 10%, 20%, 30%, 40% или более по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 10% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 20% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 30% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 40% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для ингибирования иммуносупрессорной функции регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществ-

ления  $T_{reg}$  представляет собой  $CD4^+CD25^+ T_{reg}$ . В соответствии с одним вариантом осуществления доля внутриопухолевых  $T_{reg}$  в популяции  $CD4^+$  Т-клеток ниже на величину, составляющую вплоть до 10, 20, 25, 30, 35, 40 или 50%, по сравнению с химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек отдельно спустя по меньшей мере 7, 8, 9, 10 или 15 суток или больший период после лечения. В соответствии с одним вариантом осуществления иммуносупрессорную функцию регуляторных Т-клеток измеряют по снижению уровня фосфо-Rb. В соответствии с одним вариантом осуществления уровни фосфо-Rb в регуляторной Т-клетке снижаются по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления уровни фосфо-Rb в регуляторной Т-клетке снижаются приблизительно на 10% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления уровни фосфо-Rb в регуляторной Т-клетке снижаются приблизительно на 20% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления уровни фосфо-Rb в регуляторной Т-клетке снижаются приблизительно на 30% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления уровни фосфо-Rb в регуляторной Т-клетке снижаются приблизительно на 40% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления уровни фосфо-Rb в регуляторной Т-клетке снижаются приблизительно на 50% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для усиления образования опухолеспецифических Т-клеток памяти у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в селезенке субъекта, повышается по меньшей мере примерно на 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1% или более от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в селезенке субъекта, повышается приблизительно на 0,25% от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в селезенке субъекта, повышается приблизительно на 0,5% от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в селезенке субъекта, повышается приблизительно на 0,75% от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в селезенке субъекта, повышается приблизительно на 1% от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в крови субъекта, повышается по меньшей мере примерно на 0,5%, 1%, 1,5% или более от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в крови субъекта, повышается приблизительно на 0,5% от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в крови субъекта, повышается приблизительно на 1% от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления процент опухолеспецифических Т-клеток памяти, обнаруживаемых в крови субъекта, повышается приблизительно на 1,5% от общей популяции Т-клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии

с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для защиты внутриопухолевых иммунных клеток от химиотерапии у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществления защита внутриопухолевых иммунных клеток от токсичности химиотерапии ведет к усиленному противоопухолевому иммунному ответу. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки являются выбранными из CD8<sup>+</sup> Т-клеток, CD4<sup>+</sup> Т-клеток, клеток-натуральных киллеров, моноцитарных происходящих из миелоидного ростка супрессорных клеток (mMDSC) и гранулоцитарных происходящих из миелоидного ростка супрессорных клеток (gMDSC). В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой CD8<sup>+</sup> Т-клетки. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой CD4<sup>+</sup> Т-клетки. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой клетки-натуральные киллеры. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой mMDSC. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой gMDSC. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 5% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 10% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 15% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 20% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 25% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 30% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться на величину вплоть до примерно 50%, 60%, 70%, 75%, 80% или более примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться примерно на 50% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться примерно на 60% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться примерно на 70% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться примерно на 75% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться примерно на 80% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки могут восстанавливаться за время, примерно равное или меньшее чем 30, 40, 45, 48, 50 или 60 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются примерно за 30 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопу-

холевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 40 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 45 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 48 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 50 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 60 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для увеличения популяции провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток увеличивается на величину вплоть до 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в составе популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения селективного, быстродействующего, характеризующегося коротким периодом полужизни ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 10% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 20% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 30% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 40% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток увеличивается приблизительно на 50% по сравнению с популяцией провоспалительных эффекторных иммунных клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток без специально рассчитанного по времени введения ингибитора CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления селективный ингибитор CDK4/6 представляет собой быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для повышения активации Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществления активированная Т-клетка представляет собой CD4<sup>+</sup> Т-клетку. В соответствии с одним вариантом осуществления активированная Т-клетка представляет собой CD8<sup>+</sup> Т-клетку. В соответствии с одним вариантом осуществления активированные Т-клетки продуцируют интерферон  $\gamma$ . В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 5%, 10%, 15%, 20% или более. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных кле-

ток составляет приблизительно 5%. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 10%. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 15%. В соответствии с одним вариантом осуществления процент активированных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток составляет приблизительно 20%. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена IL2, гена IL18 или гена LTA. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена IL2. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена IL18. В соответствии с одним вариантом осуществления продукция интерферона  $\gamma$  повышается вследствие повышающей регуляции гена LTA. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для уменьшения популяции регуляторных Т-клеток ( $T_{reg}$ ) в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли иммунных клеток у субъекта, страдающего от рака или опухоли. В соответствии с одним вариантом осуществления  $T_{reg}$  представляет собой  $CD4^+CD25^+ T_{reg}$ . В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 10%, 20%, 30%, 40% или более по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 10% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 20% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 30% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего селективный, быстродействующий, характеризующийся коротким периодом полужизни ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления популяция регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток уменьшается приблизительно на 40% по сравнению с популяцией инфильтрирующих внутрь опухоли клеток от субъекта, не получавшего ингибитор CDK4/6. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек и химиотерапевтическим средством можно применять для ингибирования иммуносупрессорной функции регуляторных Т-клеток в популяции инфильтрирующих внутрь опухоли клеток у субъекта с раком или опухолью. В соответствии с одним вариантом осуществления  $T_{reg}$  представляет собой  $CD4^+CD25^+ T_{reg}$ . В соответствии с одним вариантом осуществления доля внутриопухолевых  $T_{reg}$  в популяции  $CD4^+$  Т-клеток ниже на величину, составляющую вплоть до 10, 20, 25, 30, 35, 40 или 50%, по сравнению с химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек отдельно спустя по меньшей мере 7, 8, 9, 10 или 15 суток или больший период после лечения. В соответствии с одним вариантом осуществления иммуносупрессорную функцию регуляторных Т-клеток



риантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки являются выбранными из CD8<sup>+</sup> Т-клеток, CD4<sup>+</sup> Т-клеток, клеток-натуральных киллеров, моноцитарных происходящих из миелоидного ростка супрессорных клеток (mMDSC) и гранулоцитарных происходящих из миелоидного ростка супрессорных клеток (gMDSC). В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой CD8<sup>+</sup> Т-клетки. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой CD4<sup>+</sup> Т-клетки. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой клетки-натуральные киллеры. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой mMDSC. В соответствии с одним вариантом осуществления защищенные внутриопухолевые иммунные клетки представляют собой gMDSC. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является по меньшей мере примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 5% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 10% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 15% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 20% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 25% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления выраженная в процентах пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток является примерно на 30% более высокой, чем пролиферация иммунных клеток, обнаруживающихся в селезенке. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться на величину вплоть до примерно 50%, 60%, 70%, 75%, 80% или более примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться приблизительно на 50% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться приблизительно на 60% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться приблизительно на 70% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться приблизительно на 75% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления пролиферация внутриопухолевых иммунных клеток может ингибироваться приблизительно на 80% примерно за 6-24 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки могут восстанавливаться за время, примерно равное или меньшее чем 30, 40, 45, 48, 50 или 60 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 30 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 40 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 45 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 48 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 50 ч. В соответствии с одним вариантом осуществления внутриопухолевые иммунные клетки восстанавливаются приблизительно за 60 ч.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточный рак легкого, и ингибитор CDK4/6 соединение I вводят внутривенно в течение приблизительно 30-минутного периода за 30 мин до введения либо этопозид, либо карбоплатина в 1 сутки и этопозид во 2 и 3 сутки в течение 21-суточного цикла лечения, при этом субъекту вводят как этопозид, так и карбоплатин в 1 сутки и этопозид во 2 и 3 сутки в течение 21-суточного цикла по протоколу терапии первой линии, при этом субъекту до-

полнительно вводят ингибитор иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, ингибитор CTLA-4 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, такой как атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточный рак легкого, и ингибитор CDK4/6 соединение I вводят внутривенно в течение приблизительно 30-минутного периода приблизительно за 30 мин до введения топотекана во время 21-суточного цикла лечения, при этом субъекту вводят топотекан в 1, 2, 3, 4 и 5 сутки в течение 21-суточного цикла по протоколу терапии второй или третьей линии, при этом субъекту дополнительно вводят ингибитор иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, такой как атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточный рак легкого, и ингибитор CDK4/6 соединение I вводят внутривенно в течение приблизительно 30-минутного периода приблизительно за 30 мин до введения топотекана во время 21-суточного цикла лечения, при этом субъекту вводят топотекан в 1, 2 и 3 сутки в течение 21-суточного цикла по протоколу терапии второй или третьей линии, при этом субъекту дополнительно вводят ингибитор иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, такой как атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточный рак легкого, и ингибитор CDK4/6 соединение I вводят согласно индуцирующему и поддерживающему режиму дозирования, при этом соединение I вводят внутривенно в течение приблизительно 30-минутного периода приблизительно за 30 мин до введения карбоплатина, этопозиды и ингибитора иммунологических контрольных точек, при этом карбоплатин вводят в 1 сутки и этопозид вводят в 1 сутки, 2 сутки и 3 сутки 21-суточной фазы индукции в химиотерапевтическом цикле, и 21-суточный цикл повторяют 1, 2, 3, 4 или 5 раз, при этом субъекту дополнительно вводят только ингибитор иммунологических контрольных точек в фазе поддержания, который начинается, когда фаза индукции завершена. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек дополнительно вводят в фазе поддержания в течение по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 42 суток, по меньшей мере 63 суток, по меньшей мере 84 суток или по меньшей мере 105 суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в сутки. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в двое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в трое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в неделю. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой атезолизумаб.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточный рак легкого, и ингибитор CDK4/6 соединение I вводят согласно индуцирующему и поддерживающему режиму дозирования, при этом соединение I вводят внутривенно в течение приблизительно 30-минутного периода приблизительно за 30 мин до введения топотекана и ингибитора иммунологических контрольных точек в каждые из 1 суток, 2 суток, 3 суток, 4 суток и 5 суток 21-суточной фазы индукции в химиотерапевтическом цикле, и 21-суточный цикл повторяют четыре раза, при этом субъекту дополнительно вводят только ингибитор иммунологических контрольных точек в фазе поддержания, которая начинается, когда фаза

индукции завершена. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек дополнительно вводят в фазе поддержания в течение по меньшей мере 21 суток, по меньшей мере 42 суток, по меньшей мере 63 суток, по меньшей мере 84 суток или по меньшей мере 105 суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в сутки. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в двое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят раз в трое суток. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек вводят один раз в неделю. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой атезолизумаб.

Как предполагается в данном документе, ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения, например, без ограничения, с протоколом терапии мелкоклочного рака легкого, таким как, без ограничения: цисплатин, 60 мг/м<sup>2</sup> IV (внутривенно), в 1 сутки плюс этопозид, 120 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки каждые 21 сутки в течение 4 циклов; цисплатин, 80 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс этопозид, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки каждые 28 суток в течение 4 циклов; цисплатин, 60-80 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс этопозид, 80-120 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки каждые 21-28 суток (максимум 4 цикла); карбоплатин, AUC 5-6 мин-мг/мл IV, в 1 сутки плюс этопозид, 80-100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки каждые 28 суток (максимум 4 цикла); цисплатин, 60-80 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс этопозид, 80-120 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки каждые 21-28 суток; карбоплатин, AUC 5-6 мин-мг/мл IV, в 1 сутки плюс этопозид, 80-100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки каждые 28 суток (максимум 6 циклов); цисплатин, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток (максимум 6 суток); цисплатин, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки, или 80 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, плюс иринотекан, 65 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки каждые 21 сутки (максимум 6 циклов); карбоплатин, AUC 5 мин-мг/мл IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 50 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток (максимум 6 циклов); карбоплатин, AUC 4-5 IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 150-200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 21 сутки (максимум 6 циклов); циклофосфамид, 800-1000 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс доксорубин, 40-50 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс винкристин, 1-1,4 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 21-28 суток (максимум 6 циклов); этопозид, 50 мг/м<sup>2</sup> PO, ежедневно в течение 3 недель каждые 4 недели; топотекан, 2,3 мг/м<sup>2</sup> PO, в 1-5 сутки каждые 21 сутки; топотекан, 1,5 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-5 сутки каждые 21 сутки; карбоплатин, AUC 5 мин-мг/мл IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 50 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток; карбоплатин, AUC 4-5 IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 150-200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 21 сутки; цисплатин, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки плюс иринотекан, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток; цисплатин, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток; цисплатин, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки, или 80 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, плюс иринотекан, 65 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки каждые 21 сутки; паклитаксел, 80 мг/м<sup>2</sup> IV, еженедельно в течение 6 недель каждые 8 недель; паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; этопозид, 50 мг/м<sup>2</sup> PO, ежедневно в течение 3 недель каждые 4 недели; топотекан, 2,3 мг/м<sup>2</sup> PO, в 1-5 сутки каждые 21 сутки; топотекан, 1,5 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-5 сутки каждые 21 сутки; карбоплатин, AUC 5 мин-мг/мл IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 50 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток; карбоплатин, AUC 4-5 IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 150-200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 21 сутки; цисплатин, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки плюс иринотекан, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток; цисплатин, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс иринотекан, 60 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 28 суток; цисплатин, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки, или 80 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, плюс иринотекан, 65 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки каждые 21 сутки; паклитаксел, 80 мг/м<sup>2</sup> IV, еженедельно в течение 6 недель каждые 8 недель; и паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели. В соответствии с альтернативными вариантами осуществления соединения I вводят для обеспечения защиты при химиотерапии по протоколу терапии мелкоклочного рака легкого, такому как, без ограничения: топотекан, 2,0 мг/м<sup>2</sup> PO, в 1-5 сутки каждые 21 сутки; топотекан, 1,5-2,3 мг/м<sup>2</sup> PO, в 1-5 сутки каждые 21 сутки; этопозид, 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (IV), в период с 1 по 3 сутки плюс цисплатин, 50 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 2 сутки (циклы лечения назначают каждые 3 недели до максимального количества шесть циклов); этопозид, 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (IV), в период с 1 по 3 сутки плюс карбоплатин, 300 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки (циклы лечения назначают каждые 3 недели до максимального количества шесть циклов); карбоплатин (300 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки) и возрастающие дозы этопозид, начиная с 80 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки; карбоплатин, 125 мг/м<sup>2</sup>/сутки, в комбинации с этопозидом, 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки, вводят в течение 3 суток; этопозид, 80-200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (IV), в период с 1 по 3 сутки плюс карбоплатин, 125-450 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки (циклы лечения назначают каждые 21-28 суток); карбоплатин, AUC 5-6 мин-мг/мл IV, в 1 сутки плюс этопозид, 80-200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1-3 сутки каждые 28 суток (максимум 4 цикла). В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yer-

voу®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения, например, без ограничения, с протоколом лечения репликационно независимого от CDK4/6 рака головы и шеи, таким как, без ограничения: цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV в 1, 22 и 43 сутки или 40-50 мг/м<sup>2</sup> IV ежедневно в течение 6-7 недель; цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV, за 1 неделю до начала радиотерапии, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); цисплатин, 20 мг/м<sup>2</sup> IV, во 2 сутки еженедельно в течение периода вплоть до 7 недель плюс паклитаксел, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки еженедельно в течение периода вплоть до 7 недель; цисплатин, 20 мг/м<sup>2</sup>/сутки IV, в 1-4 и 22-25 сутки плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 и 22-25 сутки; 5-FU, 800 мг/м<sup>2</sup> посредством непрерывной IV инфузии, в 1-5 сутки с введением в сутки облучения плюс гидроксимочевина, 1 г PO каждые 12 ч (11 доз за цикл); химиотерапия и радиотерапия, назначаемые раз в две недели в течение в общей сложности 13 недель; карбоплатин, 70 мг/м<sup>2</sup>/сутки IV, в 1-4, 22-25 и 43-46 сутки плюс 5-FU, 600 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4, 22-25 и 43-46 сутки; карбоплатин, AUC 1,5 IV, в 1 сутки еженедельно плюс паклитаксел, 45 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки еженедельно; цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV в 1, 22 и 43 сутки или 40-50 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно в течение 6-7 недель; доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс 5-FU, 100 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели в течение 3 циклов, затем спустя 3-8 недель, карбоплатин, AUC 1,5 IV, еженедельно в течение периода вплоть до 7 недель во время радиотерапии; доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс 5-FU, 750 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели в течение 4 циклов; цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно до прогрессирования заболевания (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); карбоплатин, AUC 5 мин-мг/мл IV, в 1 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно до прогрессирования заболевания (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 65 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 75-100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3-4 недели плюс цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели; метотрексат, 40 мг/м<sup>2</sup> IV, еженедельно (3 недели равны 1 циклу); паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели; доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели; цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно до прогрессирования заболевания (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); карбоплатин, AUC 5 мин-мг/мл IV, в 1 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели в течение 6 циклов плюс цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 65 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 75-100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3-4 недели плюс цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели; метотрексат, 40 мг/м<sup>2</sup> IV, еженедельно (3 недели равны 1 циклу); паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели; доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели; цетуксимаб, нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup> IV в 1 сутки, затем 250 мг/м<sup>2</sup> IV еженедельно до прогрессирования заболевания (предварительная лекарственная терапия дексаметазоном, дифенгидраминол и ранитидином); цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 22 и 43 сутки с

радиотерапией, затем цисплатин, 80 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 4 недели в течение 3 циклов; цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 65 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 50-70 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 4 недели; гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 4 недели или гемцитабин, 1250 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки каждые 3 недели; метотрексат, 40 мг/м<sup>2</sup> IV, еженедельно (3 недели равны 1 циклу); паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели; доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели; цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 175 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс доцетаксел, 65 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; карбоплатин, AUC 6 IV, в 1 сутки плюс паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 100 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки посредством непрерывной IV инфузии, в 1-4 сутки каждые 3 недели; цисплатин, 50-70 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки плюс гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 4 недели; гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 8 и 15 сутки каждые 4 недели или гемцитабин, 1250 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 и 8 сутки каждые 3 недели; метотрексат, 40 мг/м<sup>2</sup> IV, еженедельно (3 недели равны 1 циклу); паклитаксел, 200 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели; и доцетаксел, 75 мг/м<sup>2</sup> IV, каждые 3 недели. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения, например, без ограничения, с протоколом лечения репликационно независимого от CDK4/6 рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом, таким как, без ограничения: доксорубицин (адриамицин) с сокращенными интервалами введения доз и циклофосфамид (цитоксан) каждые две недели в течение четырех циклов с последующим введением паклитаксела (Taxol®) с сокращенными интервалами введения доз каждые две недели в течение четырех циклов; адриамицин/паклитаксел/циклофосфамид каждые три недели в течение в общей сложности четырех циклов; адриамицин/паклитаксел/циклофосфамид каждые две недели в течение в общей сложности четырех циклов; адриамицин/циклофосфамид с последующим паклитакселом (Taxol®) каждые три недели каждый в течение четырех циклов; и адриамицин/циклофосфамид с последующим паклитакселом (Taxol®) каждые две недели каждый в течение четырех циклов. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения, например, без ограничения, с протоколом лечения репликационно независимого от CDK4/6 рака мочевого пузыря, таким как, без ограничения: послеоперационная вспомогательная интравезикальная химиотерапия для рака мочевого пузыря без прорастания в мышечный слой, химиотерапия первой линии для рака мочевого пузыря с прорастанием в мышечный слой и химиотерапия второй линии для рака мочевого пузыря с прорастанием в мышечный слой. Неограничивающие примеры послеоперационной химиотерапии для рака мочевого пузыря включают одну дозу или митомицина (40 мг), эпирубицина (80 мг), тиотепы (30 мг), или доксорубицина (50 мг). Неограничивающие примеры химиотерапии первой линии для рака мочевого пузыря включают в себя: гемцитабин, 1000 мг/м<sup>2</sup>, в 1, 8 и 15 сутки плюс цисплатин, 70 мг/м<sup>2</sup>, в 1 или 2 сутки с повторением цикла каждые 28 суток в течение в общей сложности четырех циклов; введение дозы метотрексата, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1, 15 и 22 сутки,

плюс винбластин, 3 мг/м<sup>2</sup> IV, во 2, 15 и 22 сутки, плюс доксорубин, 30 мг/м<sup>2</sup> IV, во 2 сутки, плюс цисплатин, 70 мг/м<sup>2</sup> IV, во 2 сутки с повторением цикла каждые 28 суток в течение в общей сложности 3 циклов; и схемы с сокращенными интервалами введения доз вышеуказанных средств, вводимых вместе с дозами стимулирующих факторов роста. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплиумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилиумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения, например, без ограничения, с протоколом лечения репликационно независимой от CDK4/6 ретинобластомы, таким как, без ограничения, введение карбоплатина, винкристина или этопозида в сочетании с хирургическим вмешательством, радиотерапией, криотерапией, термотерапией или другими методиками местной терапии. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплиумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилиумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения, например, без ограничения, с протоколом лечения репликационно независимого от CDK4/6 рака шейки матки, таким как, без ограничения, введение цисплатина, 40 мг/м<sup>2</sup> IV, раз в неделю, цисплатина, 50-75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки, плюс 5-фторурацил (5-FU), 1000 мг/м<sup>2</sup> продолжительная IV инфузия, во 2-5 сутки и 30-33 сутки, цисплатин, 50-75 мг/м<sup>2</sup> IV, в 1 сутки, плюс 5-FU, 1000 мг/м<sup>2</sup> IV инфузия в течение 24 ч, в 1-4 сутки каждые 3 недели в течение 3-4 циклов, бевацизумаб, 15 мг/кг IV за 30-90 мин, плюс цисплатин в 1 или 2 сутки, плюс паклитаксел в 1 сутки каждые 3 недели, бевацизумаб плюс паклитаксел в 1 сутки плюс топотекан в 1-3 сутки каждые 3 недели, паклитаксел с последующим цисплатином в 1 сутки каждые 3 недели, топотекан в 1-3 сутки с последующим цисплатином в 1 сутки каждые 3 недели и паклитаксел в 1 сутки каждые 3 недели. В соответствии с другим вариантом осуществления протокол терапии рака шейки матки является таким, как изложено выше, дополнительно к облучению, хирургическому вмешательству или другой процедуре. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплиумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилиумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для рака молочной железы с тройным негативным фенотипом (TNBC). TNBC определяется как отсутствие окрашивания по эстрогеновому рецептору, прогестероновому рецептору и HER2/neu. TNBC является нечувствительным к некоторым наиболее эффективным терапевтическим средствам, доступным для лечения рака молочной железы, в том числе к направленному на HER2 терапевтическому средству, такому как трастузумаб, и средствам эндокринной терапии, таким как тамоксифен или ингибиторы ароматазы. Комплексная терапия цитотоксическими химиотерапевтическими средствами, вводимыми согласно режиму с сокращенными интервалами введения доз или режиму с периодическим введением доз, остается стандартной терапией для TNBC на ранних стадиях. Средства на основе платины недавно выступили в качестве представляющих интерес лекарственных средств для лечения TNBC, причем карбоплатин добавляют к химиотерапии паклитакселом и адриамицином плюс

циклофосфамидом в неoadьювантных условиях. Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), в том числе нирапариб (тесаро), выступают в качестве перспективных терапевтических средств для лечения TNBC. PARP представляют собой семейство ферментов, вовлеченных во множество клеточных процессов, в том числе в репарацию ДНК. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию TNBC комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления средство для терапии TNBC представляет собой ингибитор PARP нирапариб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для AML. Средства для лечения AML включают в себя цитарабин (цитозин-арабинозид или ara-C) и антрациклиновые лекарственные средства (такие как даунорубин/дауномицин, идарубин и митоксантрон). Другие химиотерапевтические средства, которые можно применять для лечения AML, включают в себя: кладрибин (Leustatin®, 2-CdA), флударабин (Fludara®), топотекан, эпопозид (VP-16), 6-тиогуанин (6-TG), гидроксимочевину (Hydrea®), кортикостероидные лекарственные средства, такие как преднизон или дексаметазон (Decadron®), метотрексат (MTX), 6-меркаптопурин (6-MP), азацитидин (Vidaza®), децитабин (Dacogen®). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию AML комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для CLL и других лимфом. Средства для лечения CLL включают в себя: пуриновые аналоги, такие как флударабин (Fludara®), пентостатин (Nipent®) и кладрибин (2-CdA, Leustatin®), и алкилирующие средства, которые включают в себя хлорамбуцил (Leukeran®), и циклофосфамид (Cytoxan®), и бендамустин (Treanda®). Другие лекарственные средства, иногда применяемые в случае CLL, включают в себя доксорубин (Adriamycin®), метотрексат, оксалиплатин, винкристин (Oncovin®), эпопозид (VP-16) и цитарабин (ara-C). Другие лекарственные средства включают в себя ритуксимаб (Rituxan®), обинутузумаб (Gazyva™), офатумумаб (Arzerra®), алемтузумаб (Campath®) и ибрутиниб (Imbruvica™). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию CLL комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для CML. Средства для лечения CML включают в себя: интерферон, иматиниб (Gleevec®), химиотерапевтическое лекарственное средство гидроксимочевина (Hydrea®), цитарабин (Ara-C), бусульфан, циклофосфамид (Cytoxan®) и винкристин (Oncovin®). Омацетаксин (Synribo®) представляет собой химиотерапевтическое лекарственное средство, которое было одоб-

рено для лечения СМЛ, которая является устойчивой к некоторым из ТК1, применяемым в настоящее время. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию СМЛ комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплиумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для CMML. Средства для лечения CMML включают в себя деферазирокс (Exjade®), цитарабин с идарубицином, цитарабин с топотеканом и цитарабин с флударабином, гидроксимочевину (гидроксикарбамат, Hydrea®), азацитидин (Vidaza®) и децитабин (Dacogen®). В соответствии с одним вариантом осуществления терапии CMML комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплиумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для множественной миеломы. Средства для лечения множественной миеломы включают в себя помалидомид (Pomalyst®), карфилзомиб (Cuprolis™), эверолимус (Afinitor®), дексаметазон (Decadron®), преднизон и метилпреднизолон (Solu-medrol®) и гидрокортизон. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию множественной миеломы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплиумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для болезни Ходжкина. Средства для лечения болезни Ходжкина включают в себя брентуксимаб ведотин (Adecetris™); антитело к CD-30, ритуксимаб, Adriamycin® (доксорубицин), блеомицин, винбластин, дакарбазин (DTIC). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию болезни Ходжкина комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплиумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем

лечения, являющихся стандартом лечения для неходжкинской лимфомы. Средства для лечения неходжкинской лимфомы включают в себя ритуксимаб (Rituxan®), ибритумомаб (Zevalin®), тоситумомаб (Bexxar®), алемтузумаб (Campath®) (антиген CD52), офатумумаб (Arzerra®), брентуксимаб ведотин (Adcetris®) и леналидомид (Revlimid®). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию неходжкинской лимфомы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL). Средства для лечения DLBCL включают в себя CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон) плюс моноклональное антитело ритуксимаб (Rituxan®). Эту схему, известную как R-CHOP, обычно назначают в течение приблизительно 6 месяцев. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию DLBCL комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы. Средства для лечения первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы включают в себя R-CHOP. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для фолликулярной лимфомы. Средства для лечения фолликулярной лимфомы включают в себя ритуксимаб (Rituxan®), комбинируемый с химиотерапией, в которой применяется либо одно химиотерапевтическое лекарственное средство (такое как бендамустин или флударабин) или комбинация лекарственных средств, такая как схемы CHOP или CVP (с циклофосфамидом, винкристином, преднизолом). Радиоактивные моноклональные антитела, ибритумомаб (Zevalin®) и тоситумомаб (Bexxar®) также являются возможными вариантами лечения. В случае пациентов, которые могут быть неспособны переносить более интенсивные химиотерапевтические схемы, применяют только ритуксимаб, более мягкие химиотерапевтические средства (такие как хлорамбуцил или циклофосфамид). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию фолликулярной лимфомы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления

ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы. Средства для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы включают в себя R-CHOP. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для лимфомы из клеток мантийной зоны. Средства для лечения лимфомы из клеток мантийной зоны включают в себя: флударабин, кладрибин или пентостатин; бортезомиб (Velcade®), и леналидомид (Revlimid®), и ибрутиниб (Imbruvica®). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию лимфомы из клеток мантийной зоны комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для экстранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны - лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT). Средства для лечения экстранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны - лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, (MALT) включают в себя ритуксимаб, хлорамбуцил или флударабин или комбинации, такие как CVP, часто вместе с ритуксимабом. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию экстранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны - лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, (MALT) комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для нодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. Средства для лечения нодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны включают в себя ритуксимаб (Rituxan®), комбинируемый с химиотерапией, в которой применяется либо одно химиотерапевтическое лекарственное средство (такое как бендамустин или флударабин) или комбинация

лекарственных средств, такая как схемы CHOP или CVP (с циклофосфамидом, винкристином, преднизолоном). Радиоактивные моноклональные антитела, ибритумомаб (Zevalin®) и тоситумомаб (Bexxar®) также являются возможными вариантами лечения. В случае пациентов, которые могут быть неспособны переносить более интенсивные химиотерапевтические схемы, применяют только ритуксимаб, более мягкие химиотерапевтические средства (такие как хлорамбуцил или циклофосфамид). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию нодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для селезеночной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. Средства для лечения селезеночной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны включают в себя ритуксимаб. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию селезеночной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для лимфомы Беркитта. Средства для лечения лимфомы Беркитта включают в себя метотрексат; гипер-CVAD - циклофосфамид, винкристин, доксорубицин (также известный как Adriamycin®) и дексаметазон. Курс В состоит из метотрексата и цитарабина; CODOX-M - циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат/ифосфамид в высокой дозе, этопозид и цитарабин в высокой дозе; этопозид, винкристин, доксорубицин, циклофосфамид и преднизон (EPOCH). В соответствии с одним вариантом осуществления терапию лимфомы Беркитта комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для лимфоплазмацитарной лимфомы. Средства для лечения лимфоплазмацитарной лимфомы включают в себя ритуксимаб. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию лимфоплазмацитарной лимфомы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществе-

ствления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для волосатоклеточного лейкоза. Средства для лечения волосатоклеточного лейкоза включают в себя кладрибин (2-CdA) или пентостатин; ритуксимаб; интерферон альфа. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию волосатоклеточного лейкоза комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза из клеток-предшественников. Средства для лечения Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза из клеток-предшественников включают в себя циклофосфамид, доксорубин (Adriamycin®), винкристин, L-аспарагиназу, метотрексат, преднизон и, иногда, цитарабин (ara-C). Вследствие риска распространения в головной мозг и спинной мозг химиотерапевтическое лекарственное средство, такое как метотрексат, также вводят в спинномозговую жидкость. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза из клеток-предшественников комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для лимфом кожи. Средства для лечения лимфом кожи включают в себя гемцитабин, липосомальный доксорубин (Doxil®); метотрексат; хлорамбуцил; циклофосфамид; пентостатин; этопозид; темозоломид; пралатрексат; R-CHOP. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию лимфом кожи комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Средства для лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы включают в себя преднизон или дексаметазон. В соответствии с одним вариантом осуществления терапию ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вари-

антом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для экстранодальной лимфомы из натуральных киллеров/Т-клеток, назальный тип. Средства для лечения экстранодальной лимфомы из натуральных киллеров/Т-клеток, назальный тип, включают в себя СНОР. В соответствии с одним вариантом осуществления терапии экстранодальной лимфомы из натуральных киллеров/Т-клеток, назальный тип, комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для анапластической крупноклеточной лимфомы. Средства для лечения анапластической крупноклеточной лимфомы включают в себя СНОР; пралатрексат (Folotyn®), целенаправленно воздействующие лекарственные средства, такие как бортезомиб (Velcade®) или ромидепсин (Istodax) или иммунотерапевтические лекарственные средства, такие как алемтузумаб (Campath®) и денилейкин-дифтитокс (Ontak®). В соответствии с одним вариантом осуществления терапии анапластической крупноклеточной лимфомы комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно применять совместно с рядом химиотерапевтических схем лечения, являющихся стандартом лечения для первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС). Средства для лечения первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) включают в себя метотрексат; ритуксимаб. В соответствии с одним вариантом осуществления терапии первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) комбинируют с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелимумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилизумаба.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет мелкоклеточный рак легкого, и ему вводят химиотерапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, эпопозида и топотекана или их комбинации, в комбинации с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I или соединение II. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1 выбранный из













ним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой комбинированную терапевтическую схему, содержащую цисплатин и 5-фторурацил, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой комбинированную терапевтическую схему, содержащую цисплатин и гемцитабин, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой доксорубин, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой паклитаксел, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой оксалиплатин, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В соответствии с одним вариантом осуществления субъект имеет рак головы и шеи, и ему вводят химиотерапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из карбоплатина, оксалиплатина, цисплатина, 5-фторурацила, гемцитабина и доцетаксела или их комбинации, в комбинации с ингибитором CDK4/6 и ингибитором иммунологических контрольных точек. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I или соединение II. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, выбранный из дурвалумаба, авелумаба и атезолизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4, выбранный из группы, состоящей из иплимумаба (Yervoy®), тремелиумаба, AGEN1884 и AGEN2041. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1, выбранный из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), пембролизумаба (Keytruda®) и пидилиумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой карбоплатин, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой 5-фторурацил, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой гемцитабин, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой оксалиплатин, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой доцетаксел, ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В данном документе также предполагается введение ингибитора CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек, например, с ингибитором CTLA-4, ингибитором PD-1 или ингибитором PD-L1, при этом комбинацию ингибитор CDK4/6/ингибитор контрольных точек вводят для поддержания ответа эффекторных иммунных клеток после конца схемы лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек. Например, после завершения схемы лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором иммунологических контрольных точек можно вводить субъекту с периодическими интервалами для поддержания ответа эффекторных иммунных клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления поддерживающую схему с ингибитором CDK4/6/ингибитором иммунологических контрольных точек назначают по меньшей мере один или несколько раз после прекращения исходной терапевтической схемы. В соответствии с одним вариантом осуществления поддерживающую схему назначают один раз в неделю, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые шесть недель или в соответствующее время, если необходимо. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1, выбранный из дурвалумаба, авелумаба и атезолизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой

соединение I, и ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1.

В данном документе дополнительно предполагается введение ингибитора иммунологических контрольных точек, например, ингибитора PD-L1, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек вводят для поддержания ответа эффекторных иммунных клеток после конца схемы лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек. Например, после завершения схемы лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором иммунологических контрольных точек ингибитор иммунологических контрольных точек можно вводить субъекту с периодическими интервалами для поддержания ответа эффекторных иммунных клеток. В соответствии с одним вариантом осуществления поддерживающую схему с ингибитором иммунологических контрольных точек назначают по меньшей мере один или несколько раз после прекращения исходной терапевтической схемы. В соответствии с одним вариантом осуществления поддерживающую схему назначают один раз в неделю, два раза в месяц, один раз в месяц, один раз каждые шесть недель или в соответствующее время. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1 выбранный из дурвалумаба, авелумаба и атезолизумаба. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, и ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы.

Активные соединения, описанные в данном документе для применения в способах, которые описаны в данном документе, или их соль, изотопный аналог или пролекарство можно вводить в эффективном количестве субъекту с применением любого подходящего подхода, который достигает желаемого терапевтического результата. Количество вводимых активных соединений и временные рамки их введения будут, естественно, зависеть от субъекта, получающего лечение, инструкций осуществляющего наблюдение медицинского специалиста, от динамики воздействия, от метода введения, от фармакокинетических свойств конкретного активного соединения и от решения лечащего врача. Следовательно, вследствие вариативности между хозяевами приведенные ниже дозировки являются рекомендуемыми, и врач может изменять дозы активных соединений для достижения лечения, которое врач определяет как подходящее для хозяина. При определении желаемой степени лечения врач может учитывать ряд факторов, таких как возраст и масса хозяина, наличие предсуществующего заболевания, а также наличие других заболеваний. Общие дозировки для введения ингибиторов CDK4/6, таких как соединение I, были ранее описаны в международной заявке WO 2016/126889, включенной в данный документ во всей своей полноте.

Фармацевтическая композиция может быть составлена в любой подходящей с фармацевтической точки зрения форме, например, в виде аэрозоля, крема, геля, пилюли, инъекционного или инфузионного раствора, капсулы, таблетки, сиропа, трансдермального пластыря, подкожного пластыря, сухого порошка, ингаляционного состава, в медицинском устройстве, суппозитория, состава для буккального или подъязычного введения, парентерального состава или офтальмологического раствора. Некоторые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, подразделяют на имеющие подходящий размер стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активных компонентов, например, эффективное количество для достижения желаемой цели.

Терапевтически эффективная дозировка любого активного соединения, описанного в данном документе, будет определяться лечащим врачом в зависимости от состояния, размера и возраста пациента, а также от пути введения. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления доза от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 мг/кг характеризуется терапевтической эффективностью, причем все массы рассчитывают на основании массы активного соединения, в том числе в случаях, когда используется соль. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза может представлять собой количество соединения, необходимое для обеспечения концентрации активного соединения в сыворотке крови, составляющей вплоть до приблизительно 10 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ или 40 мкМ.

В соответствии с определенными вариантами осуществления фармацевтическая композиция присутствует в лекарственной форме, которая содержит от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг активного соединения и, необязательно, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг дополнительного активного средства в стандартной лекарственной форме. Примеры лекарственных форм по меньшей мере с 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700 или 750 мг ак-

тивного соединения или его соли. Фармацевтическая композиция также может включать в себя молярные концентрации активного соединения и дополнительного активного средства в соотношении, которое обеспечивает желаемые результаты.

В соответствии с одним вариантом осуществления вводимый ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение I, которое вводят в дозе, составляющей от приблизительно 180 мг/м<sup>2</sup> до приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение I вводят в дозе приблизительно 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275 или приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение I вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение I вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с одним вариантом осуществления вводимый ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение II, которое вводят в дозе, составляющей от приблизительно 180 мг/м<sup>2</sup> до приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения II вводят в дозе приблизительно 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275 или приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения II вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения II вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с одним вариантом осуществления вводимый ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение III, которое вводят в дозе, составляющей от приблизительно 180 мг/м<sup>2</sup> до приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения III вводят в дозе приблизительно 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275 или приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения III вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения III вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с одним вариантом осуществления вводимый ингибитор CDK4/6 представляет собой соединение IV, которое вводят в дозе, составляющей от приблизительно 180 мг/м<sup>2</sup> до приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления, соединения IV вводят в дозе приблизительно 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275 или приблизительно 280 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения IV вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг/м<sup>2</sup>. В соответствии с одним вариантом осуществления соединения IV вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>.

Соединения, раскрытые в данном документе или применяемые, как описано в данном документе, можно вводить перорально, местно, парентерально, посредством ингаляции или впрыскивания, подъязычно, посредством имплантата, в том числе глазного имплантата, трансдермально, посредством буккального введения, ректально, в виде офтальмологического раствора, инъекции, в том числе глазной инъекции, внутривенно, внутримышечно, посредством ингаляции, внутриартериально, интракраниально, субдермально, внутрибрюшинно, подкожно, трансназально, подъязычно или ректально или с помощью других средств в виде составов в стандартных лекарственных формах, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители. В случае глазной доставки соединения можно вводить, если это желательно, например, посредством инъекции в стекловидное тело, интрастромальной, интракамеральной инъекции, инъекции в субтеноново пространство, субретинальной, ретробульбарной, перibuльбарной, супраороидальной, конъюнктивной, субконъюнктивной, эпислеральной, периокулярной, транссклеральной, ретробульбарной инъекции, инъекции в заднюю окологсклеральную область, инъекции в околороговичное пространство или инъекции в носослезный канал, или через слизь, муцин или мукозальный барьер, с немедленным или контролируемым высвобождением или с помощью офтальмологического устройства.

В соответствии с раскрытыми в данном документе способами пероральное введение может осуществляться в любой желаемой форме, такой как твердая, гелеобразная или жидкая, в том числе в форме раствора, суспензии или эмульсии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения или соли вводят посредством ингаляции, внутривенно или внутримышечно в виде суспензии липосом. При введении посредством ингаляции активное соединение или соль могут присутствовать в форме множества твердых частиц или капель, имеющих любой желаемый размер частиц, и, например, от приблизительно 0,01, 0,1 или 0,5 до приблизительно 5, 10, 20 или более микрон, и, необязательно, от приблизительно 1 до приблизительно 2 микрон. Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, продемонстрировали хорошие фармакокинетические и фармакодинамические свойства, например, при введении посредством перорального или внутривенного путей.

Фармацевтические составы могут содержать активное соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль в любом фармацевтически приемлемом носителе. Если желательным является раствор, вода может иногда являться предпочтительным носителем для водорастворимых соединений или солей. Применительно к водорастворимым соединениям или солям подходящей может являться органическая среда, такая как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их смеси. В последнем случае органическая среда может содержать значительное количество воды. Раствор

в любом случае можно затем стерилизовать подходящим способом, известным специалистам в данной области техники, и для иллюстрации с помощью фильтрования через фильтр с размером ячеек 0,22 микрона. После стерилизации раствор можно распределять в соответствующие резервуары, такие как пузырьки из апиrogenного стекла. Распределение необязательно выполняют с помощью асептического способа. Стерилизованные крышки могут быть затем надеты на пузырьки, и, если желательно, содержимое пузырьков может быть лиофилизировано.

Носители включают в себя вспомогательные вещества и разбавители и должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы это делало их подходящими для введения пациенту, получающему лечение. Носитель может являться инертным, или он может обладать фармацевтическими благоприятными эффектами сам по себе. Количество носителя, используемого совместно с соединением, является достаточным для обеспечения практически применимого количества материала для введения на стандартную дозу соединения.

Классы носителей включают в себя, без ограничения, связующие вещества, буферные средства, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, ароматизаторы, скользящие вещества, смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, средства для таблетирования и смачивающие средства. Некоторые носители могут быть перечислены более чем в одном классе, например, растительное масло может применяться в качестве смазывающего средства в некоторых составах и в качестве разбавителя - в других. Иллюстративные фармацевтически приемлемые носители включают в себя сахара, крахмалы, целлюлозы, трагакантовую камедь в порошковой форме, солод, желатин, тальк и растительные масла. В фармацевтическую композицию могут быть включены необязательные активные средства, которые не создают значительных препятствий активности соединения согласно настоящему изобретению.

Дополнительно к активным соединениям или их солям фармацевтические составы могут содержать другие добавки, такие как добавки для коррекции pH. В частности, подходящие средства для коррекции pH включают в себя кислоты, такие как соляная кислота, основания или буферы, такие как лактат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия или глюконат натрия. Кроме того, составы могут содержать противомикробные консерванты. Пригодные противомикробные концентраты включают в себя метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт. Противомикробный консервант, как правило, используют, когда составы помещают в пузырек, предназначенный для применения нескольких доз. Фармацевтические составы, описанные в данном документе, можно лиофилизировать с применением методик, хорошо известных в уровне техники.

В случае перорального введения фармацевтическая композиция может принимать форму раствора, суспензии, таблетки, пилюли, капсулы, порошка и т.п. Таблетки, содержащие различные вспомогательные вещества, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, могут использоваться вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал (например, картофельный или тапиоковый крахмал) и определенные комплексные силикаты, вместе со связующими средствами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, смазывающие средства, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто являются очень полезными для таблетирования. Твердые композиции подобного типа могут использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах. Материалы, используемые в этом случае, также включают лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если водные суспензии и/или эликсиры являются желательными для перорального введения, соединения в соответствии с раскрываемым в данном документе объектом настоящего изобретения можно комбинировать с различными подсластителями, ароматизаторами, красителями, эмульгирующими средствами и/или суспендирующими средствами, а также такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные подобные их комбинации.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления объекта настоящего изобретения, описанного в данном документе, предполагаются инъекционные, стабильные, стерильные составы, содержащие активное соединение, которое описано в данном документе, или его соль в стандартной лекарственной форме в герметичном контейнере. Соединение или соль обеспечивают в форме лиофилизата, который можно восстанавливать с использованием подходящего фармацевтически приемлемого носителя с образованием жидкого состава, подходящего для инъекции его хозяину. Если соединение или соль являются практически нерастворимыми в воде, достаточное количество эмульгирующего средства, которое является приемлемым с физиологической точки зрения, можно использовать в достаточном количестве для эмульгирования соединения или соли в водном носителе. Особенно полезные эмульгирующие средства включают в себя фосфатидилхолины и лецитин.

Дополнительные варианты осуществления, представленные в данном документе, включают в себя составы липосом с активными соединениями, раскрытыми в данном документе. Технология образования суспензий липосом является хорошо известной в уровне техники. Если соединение представляет собой водорастворимую соль, ее можно включить в липидные везикулы с применением традиционной технологии получения липосом. В таком случае, вследствие растворимости активного соединения в воде активное соединение может быть практически заключено внутри гидрофильного центра или кора липосом.

Используемый липидный слой может иметь любой традиционный состав и может либо содержать холестерин, либо может являться не содержащим холестерин. Если представляющее интерес активное соединение является нерастворимым в воде, используя все ту же традиционную технологию образования липосом, соль можно практически заключить в пределах гидрофобного липидного бислоя, который образует структуру липосомы. В любом из случаев размер получаемых липосом можно уменьшить, как например, посредством применения стандартных методик ультразвуковой обработки и гомогенизации. Составы с липосомами, содержащие активные соединения, раскрытые в данном документе, можно лиофилизировать с получением лиофилизата, который можно восстановить с использованием фармацевтически приемлемого носителя, такого как вода, для регенерации суспензии липосом.

Также предполагаются фармацевтические составы, которые являются подходящими для введения в виде аэрозоля посредством ингаляции. Эти составы содержат раствор или суспензию желаемого соединения, описанного в данном документе, или его соли или множество твердых частиц соединения или соли. Желаемые составы могут быть помещены в небольшую камеру и распылены. Распыление может осуществляться с помощью сжатого воздуха или с помощью энергии ультразвуковых волн с образованием множества капель жидкости или твердых частиц, содержащих соединения или соли. Капли жидкости или твердые частицы могут иметь размер частиц, например, в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мкм и, необязательно, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мкм. В соответствии с одним вариантом осуществления обеспечивают контролируемое высвобождение твердых частиц посредством применения разлагаемого полимера. Твердые частицы могут быть получены посредством обработки твердого соединения или его соли любым подходящим образом, известным в уровне техники, как например, с помощью тонкого измельчения. Необязательно, размер твердых частиц или капель может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 2 мкм. В связи с этим коммерческие небулайзеры являются доступными для достижения этой цели. Соединения можно вводить в виде аэрозольной суспензии вдыхаемых частиц с помощью способа, изложенного в патенте США № 5628984, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Также предполагаются фармацевтические составы, которые обеспечивают контролируемое высвобождение соединения, описанного в данном документе, в том числе посредством применения разлагаемого полимера, как известно в уровне техники.

Если фармацевтические составы, подходящие для введения в виде аэрозоля, имеют форму жидкости, составы могут содержать водорастворимое активное соединение в носителе, который содержит воду. Может присутствовать поверхностно-активное вещество, которое снижает поверхностное натяжение в составах в достаточной мере для того, чтобы приводить в результате к образованию капель с размером в пределах желаемого диапазона, когда составы подвергаются распылению в небулайзере.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" в контексте данного документа относится к таким солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с хозяевами (например, хозяевами-людьми) без неоправданной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., соизмеримо с обоснованным соотношением польза/риск и эффективно для их предполагаемого применения, а также в случае, когда это возможно, цвиттерийные формы соединений в соответствии с раскрытым в данном документе объектом настоящего изобретения.

Таким образом, термин "соли" относится к сравнительно нетоксичным солям присоединения неорганической и органической кислоты, полученным с раскрытыми в данном документе соединениями. Эти соли можно получить во время окончательного выделения и очистки соединений или посредством обеспечения отдельной реакции очищенного соединения в его форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образовавшейся при этом соли. Основные соединения способны к образованию большого разнообразия разных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Соли присоединения кислоты основных соединений получают посредством обеспечения контакта формы свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли традиционным способом. Форму свободного основания можно регенерировать посредством обеспечения контакта солевой формы с основанием и выделения свободного основания традиционным способом. Формы свободного основания могут отличаться от соответствующих им солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с металлами или аминами, как например, с гидроксидами щелочных и щелочноземельных металлов или из органических аминов. Примеры металлов, применяемых в качестве катионов, включают в себя, без ограничения, натрий, калий, магний, кальций и т.п. Примеры подходящих аминов включают в себя, без ограничения, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин. Соли присоединения основания кислотных соединений получают посредством обеспечения контакта формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания для получения соли традиционным способом. Форму свободной кислоты можно регенерировать посредством обеспечения контакта солевой формы с кислотой и выделения свободной кислоты традиционным способом. Формы свободной кислоты могут в некоторой степени отличаться от соответствующих им солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Соли могут быть получены из неорганических кислот и включают в себя сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, как например, из соляной, азотной, фосфорной, серной, бромистоводородной, йодистоводородной, фосфористой кислоты и т.п. Типичные соли включают в себя гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат, а также изетионат и т.п. Соли также могут быть получены из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д. и подобные. Типичные соли включают в себя ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, соль миндальной кислоты, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и т.п. Фармацевтически приемлемые соли могут включать в себя катионы на основе щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, в том числе, без ограничения, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и т.п. Также предполагаются соли аминокислот, такие как аргинат, глюконат, галактуронат и т.п.; см., например, Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки.

### Примеры

Пример 1. Применение ингибитора CDK4/6 повышает эффективность противоопухолевого ответа в комбинации с оксалиплатином и соединением, действующим против PD-L1.

Изучали эффект применения ингибитора CDK4/6 (соединение I) в комбинации с химиотерапевтическим средством оксалиплатином и антителом к мышиному PD-L1, клон 10F.9G2, (BioXcell, кат. № BE0101) в модели сингенной мышинной опухоли MC38. В исследовании, проводимом в течение 100 суток, измеряли рост опухоли и общую выживаемость мышей. Рост опухоли представлен на фиг. 1, и общая выживаемость представлена на фиг. 2. Группы, участвующие в исследовании, включали следующие:

- 1) среда,
- 2) соединение I (100 мг/кг),
- 3) оксалиплатин,
- 4) антитело к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2),
- 5) соединение I + оксалиплатин,
- 6) оксалиплатин (вводимый в 1, 8 и 15 сутки) и антитело к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2) (вводимое в 1, 4, 8 и 11 сутки),
- 7) соединение I + оксалиплатин (вводимый в 1, 8, 15 сутки) + антитело к мышиному PD-L1 (вводимое в 1, 4, 8 сутки), причем соединение I вводят за 30 мин до оксалиплатина.

У мышей, получавших обработку оксалиплатином и антителом к мышиному PD-L1 (Arm 6), наблюдали 30% показатель полного ответа, а у мышей, получавших обработку соединением I, оксалиплатином и антителом к мышиному PD-L1 (Arm 7), наблюдали 60% показатель полного ответа.

Медианное общее время дожития в случае мышей, получавших обработку соединением I, оксалиплатином и антителом к мышиному PD-L1 (Arm 7), составляло 98 суток и медианное общее время дожития в случае мышей, получавших обработку оксалиплатином и антителом к мышиному PD-L1 (Arm 6), составляло 61 сутки.

Эти результаты демонстрируют, что добавление ингибитора CDK4/6, в данном случае соединения I, к комплексной терапии с химиотерапевтическим средством/ингибитором PD-L1 значительно улучшает противоопухолевую активность. В частности, вдвое больше мышей, получавших обработку согласно схеме лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором PD-L1, имели полный ответ (CR) по сравнению с обработкой химиотерапевтическим средством/PD-L1; 6/10 CR в сравнении с 3/10 CR, соответственно. Кроме того, CR были продолжительными и без каких-либо признаков рецидива в течение периода 100 суток. Более того, схема лечения с ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором PD-L1 вызывала 60% увеличение общего времени дожития (OS) по сравнению с мышами, получавшими обработку химиотерапевтическим средством/ингибитором PD-L1; медианная OS для группы обработки ингибитором CDK4/6/химиотерапевтическим средством/ингибитором PD-L1 составляла 98 суток по сравнению с 61 сутками (HR, 0,53) для группы обработки химиотерапевтическим средством/ингибитором PD-L1.

Взятые в совокупности, эти данные демонстрируют, что применение кратковременно действующего ингибитора CDK4/6 сохраняет иммунную функцию во время химиотерапии и усиливает противоопухолевую активность комплексной терапии химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек.

Пример 2. Соединение I повышает эффективность противоопухолевого ответа в комбинации с оксалиплатином и PD-L1.

Противоопухолевую активность соединения I в комбинации с PD-L1 (клон 10F.9G2) и оксалиплатином оценивали в модели сингенной мышинной карциномы ободочной кишки MC38. В случае всех исследований с ксенотрансплантатом самкам C57BL/6 мышей (C57BL/6NCr1) возрастом девять недель имплантировали клетки опухоли MC38 и обработку начинали, когда средний объем опухоли составлял примерно 100 мм<sup>3</sup>. Краткое описание комбинаций и режимов обработки представлено на фиг. 3.

Вкратце, соединение I (100 мг/кг) и оксалиплатин (10 мг/кг) вводили внутривенно (IP) раз в неделю в течение периода введения трех доз и введение ингибитора контрольных точек варьировали в зависимости от режима дозирования. При индукционном (I) режиме дозирования антитело к мышинному PD-L1 (100 мкг/животное, IP) давали дважды в неделю в течение двух недель, начиная с Дня 1 и заканчивая в День 15. При поддерживающем (M) режиме дозирования антитело к мышинному PD-L1 (100 мкг/животное, IP) давали дважды в неделю, начиная с Дня 15 и продолжая до окончания исследования. При индуцирующем + поддерживающем (IM) режиме дозирования антитело к мышинному PD-L1 (100 мкг/животное, IP) давали дважды в неделю, начиная с Дня 1 и продолжая до окончания исследования.

Исследовали комбинации с одним, двумя и тремя лекарственными средствами и соединением I вводили за 30 мин до обработки химиотерапевтическим средством. Полный ответ (CR) и частичный ответ (PR) рассчитывали с применением стандартных критериев (CRL; RTP, NC) Charles River Laboratories. Массу тела (BW) и состояние здоровья отслеживали, и объем опухоли измеряли дважды в неделю. Ожидаемые результаты для оценки объема отдельной опухоли составляли 1000 мм<sup>3</sup> или День 100 в зависимости от того, что наступит раньше. Группы, участвующие в исследовании, включали следующие:

- 1) среда,
- 2) соединение I + антитело к PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования IM,
- 3) соединение I + оксалиплатин + антитело к PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования IM,
- 4) оксалиплатин + антитело к мышинному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования M,
- 5) соединение I + оксалиплатин + антитело к мышинному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования M,
- 6) оксалиплатин + антитело к мышинному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования I,
- 7) соединение I + оксалиплатин + антитело к мышинному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования I.

Опухолевый рост у мышей, получавших обработку соединением I в комбинации с оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1, представлен на фиг. 4. Комбинация соединения I, оксалиплатина и антитела к мышинному PD-L1 была более эффективной при лечении опухолевого роста, нежели в случае, когда вводили только оксалиплатин и антитело к мышинному PD-L1 в случае всех режимов дозирования в исследовании. Как показано на фиг. 5, общее дожитие у мышей, получавших обработку соединением I в комбинации с оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1, приводило в результате к улучшенной выживаемости. Выраженная в процентах выживаемость у мышей, получавших обработку соединением I, оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1, была значительно выше, чем соответствующая выраженная в процентах выживаемость у мышей, получавших обработку только оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1, в случае всех трех режимов дозирования. Кроме того, комплексная терапия хорошо переносилась и не вызывала значительной потери массы во время и после лечения.

В табл. 1 кратко изложен эффект соединения I в комбинации с оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1 в ходе исследования опухолевого роста у мышей. Комбинация соединения I с оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1 представлена для всех режимов дозирования, используемых в исследовании.

Таблица 1

Соединение I усиливает полный ответ (CR) и повышает общее время дожития (OS) при добавлении к комплексной терапии с оксалиплатином и антителом к PD-L1

Обработка	Частичный ответ, %	Полный ответ, %	Частота объективного ответа, %	Общее время дожития (OS)
Среда (n=20)	0	5	5	19
Соединение I (n=9)	0	0	0	19
Антитело к мышному PD-L1 (n=9)	0	11	11	33
Оксалиплатин (n=9)	0	22	22	36
Соединение I + оксалиплатин (n=10)	10	10	20	37
Оксалиплатин + антитело к мышному PD-L1 (IM) (n=14)	7	36	43	52
Соединение I + оксалиплатин + антитело к мышному PD-L1 (IM) (n=14)*	7	79	86	Не достигалось
Оксалиплатин + антитело к мышному PD-L1 (I) (n=24)	13	33	46	59
Соединение I + оксалиплатин + антитело к мышному PD-L1 (I) (n=24)*	8	67	75	Не достигалось
Оксалиплатин + антитело к мышному PD-L1 (M) (n=13)	0	15	15	44
Соединение I + оксалиплатин + антитело к мышному PD-L1 (M) (n=13)*	8	62	70	Не достигалось

Сокращения:

I=индукционный режим дозирования;

M=поддерживающий режим дозирования;

IM=индукционный + поддерживающий режим дозирования \*p≤0,05 при измерении с использованием точного критерия Фишера.

Пример 3. Соединение I повышает эффективность противоопухолевого ответа в комбинации с оксалиплатином и PD-1.

Противоопухолевую активность соединения I в комбинации с PD-1 (клон RMP1-14 (крысиный IgG), BioXcell, кат. № BE0146) и оксалиплатином оценивали в модели сингенной мышной карциномы ободочной кишки MC38. В случае всех исследований с ксенотрансплантатом самкам C57BL/6 мышей (C57BL/6NCrl) возрастом девять недель имплантировали клетки опухоли MC38 и обработку начинали, когда средний объем опухоли составлял примерно 100 мм<sup>3</sup>. Соединение I вводили в комбинации с оксалиплатином и антителом к PD-1 согласно индукционному и поддерживающему (IM) режиму дозирования, который представлен на фиг. 3.

Вкратце, соединение I (100 мг/кг) и оксалиплатин (10 мг/кг) вводили внутривенно (IP) раз в неделю в течение периода введения трех доз и антитело к мышному PD-1 (5 мг/кг, IP) давали два раза в неделю, начиная в День 1 и продолжая до окончания исследования.

Исследовали комбинации с одним, двумя и тремя лекарственными средствами и соединение I вводили за 30 мин до обработки химиотерапевтическим средством. Полный ответ (CR) и частичный ответ (PR) рассчитывали с применением стандартных критериев (CRL; RTP, NC) Charles River Laboratories. Массу тела (BW) и состояние здоровья отслеживали, и объем опухоли измеряли дважды в неделю. Ожидаемые результаты для оценки объема отдельной опухоли составляли 1000 мм<sup>3</sup> или День 100 в зависимости от того, что наступит раньше. Группы, участвующие в исследовании, включали следующие:

- 1) среда,
- 2) оксалиплатин + антитело к мышному PD-1 (клон RMP1-14 (крысиный IgG), BioXcell, кат. № BE0146), режим дозирования IM,
- 3) соединение I + оксалиплатин + антитело к мышному PD-1 (клон RMP1-14 (крысиный IgG), BioXcell, кат. № BE0146), режим дозирования IM.

Опухолевый рост у мышей, получавших обработку соединением I в комбинации с оксалиплатином и антителом к мышному PD-1, представлен на фиг. 6. Комбинация соединения I, оксалиплатина и антитела к мышному PD-1 была более эффективной при лечении опухолевого роста, нежели в случае, когда вводили только оксалиплатин и антитело к мышному PD-1 в случае режима дозирования IM в исследовании. Как показано на фиг. 7, общее дожитие у мышей, получавших обработку соединением I в комбинации с оксалиплатином и антителом к мышному PD-1, приводило в результате к улучшенной выживаемости по сравнению с мышами, получавшими обработку оксалиплатином и антителом к мышному PD-1. Кроме того, комплексная терапия хорошо переносилась и не вызывала значительной потери массы во время и после лечения.

В табл. 2 кратко изложен эффект соединения I в комбинации с оксалиплатином и антителом к PD-1 в ходе исследования опухолевого роста у мышей.

Таблица 2

Соединение I усиливает полный ответ (CR) и повышает общее время дожития (OS) при добавлении к комплексной терапии с оксалиплатином и антителом к PD-1

Обработка	Частичный ответ, %	Полный ответ, %	Частота объективного ответа, %	Общее время дожития (OS)
Среда (n=10)	0	0	0	18
Соединение I (n=10)	10	10	20	22
Антитело к мышному PD-1 (n=10)	0	0	0	22
Оксалиплатин (n=10)	0	10	10	31
Соединение I + оксалиплатин (n=10)	0	20	20	44,5
Соединение I + антитело к мышному PD-1 (n=10)	10	0	10	31
Оксалиплатин + антитело к мышному PD-1 (IM) (n=15)	7	33	40	Не достигалось
Соединение I + оксалиплатин + антитело к мышному PD-1 (IM) (n=15)	7	53	60	Не достигалось

Сокращения:

I=индукционный режим дозирования;

M=поддерживающий режим дозирования;

IM=индукционный + поддерживающий режим дозирования.

Пример 4. Соединение I повышает эффективность противоракового ответа в комбинации с 5-фторурацилом (5-FU) и антителом к мышному PD-L1.

Противоопухолевую активность соединения I в комбинации с антителом к мышному PD-L1 (клон 10F.9G2) и 5-фторурацилом (5-FU) оценивали в модели сингенной мышной карциномы ободочной кишки MC38. В случае всех исследований с ксенотрансплантатом самкам C57BL/6 мышей (C57BL/6NCr) возрастом девять недель имплантировали клетки опухоли MC38 и обработку начинали, когда средний объем опухоли составлял примерно 100 мм<sup>3</sup>. Краткое описание комбинаций и режимов обработки представлено на фиг. 3.

Вкратце, соединение I (100 мг/кг) и 5-FU (75 мг/кг) вводили внутривенно (IP) раз в неделю в течение периода введения трех доз. Как показано на фиг. 3, режим дозирования для введения ингибитора контрольных точек варьировали. При индукционном (I) режиме дозирования антитело к мышному PD-L1 (100 мкг/животное, IP) давали дважды в неделю в течение двух недель, начиная с Дня 1 и заканчивая в День 15. При поддерживающем (M) режиме дозирования антитело к мышному PD-L1 (100 мкг/животное, IP) давали дважды в неделю, начиная с Дня 15 и продолжая до окончания исследования. При индуцирующем + поддерживающем (IM) режиме дозирования антитело к мышному PD-L1 (100 мкг/животное, IP) давали дважды в неделю, начиная с Дня 1 и продолжая до окончания исследования.

Исследовали комбинации с одним, двумя и тремя лекарственными средствами и соединение I вводили за 30 мин до обработки химиотерапевтическим средством. Полный ответ (CR) и частичный ответ (PR) рассчитывали с применением стандартных критериев (CRL; RTP, NC) Charles River Laboratories. Массу тела (BW) и состояние здоровья отслеживали, и объем опухоли измеряли дважды в неделю. Ожидаемые результаты для оценки объема отдельной опухоли составляли 1000 мм<sup>3</sup> или День 100 в зависимости от того, что наступит раньше. Группы, участвующие в исследовании, включали следующие:

- 1) среда,
- 2) 5-FU + антитело к PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования IM,
- 3) соединение I + 5-FU + антитело к PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования IM,
- 4) 5-FU + антитело к мышному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования M,
- 5) соединение I + 5-FU + антитело к мышному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования M,
- 6) 5-FU + антитело к мышному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования I,
- 7) соединение I + 5-FU + антитело к мышному PD-L1 (клон 10F.9G2), режим дозирования I.

Опухолевый рост у мышей, получавших обработку соединением I в комбинации с 5-FU и антителом к мышному PD-L1, представлен на фиг. 8. Комбинация соединения I, оксалиплатина и антитела к мышному PD-L1 была более эффективной при лечении опухолевого роста, нежели в случае, когда вводили только 5-FU и антитело к мышному PD-L1 в случае всех режимов дозирования в исследовании. Как показано на фиг. 9, общее дожитие у мышей, получавших обработку соединением I в комбинации с 5-FU и антителом к мышному PD-L1, приводило в результате к улучшенной выживаемости по сравнению с мышами, получавшими обработку только 5-FU и антителом к PD-L1. Кроме того, комплексная терапия хорошо переносилась и не вызывала значительной потери массы во время и после лечения.

В табл. 3 кратко изложен эффект соединения I в комбинации с 5-FU и антителом к мышному PD-L1 в ходе исследования опухолевого роста у мышей. Комбинация соединения I с 5-FU и антителом к PD-L1 представлена для всех режимов дозирования, используемых в исследовании.

Таблица 3

Предварительные данные, описывающие эффекты соединения I, когда его добавляют к комплексной терапии с 5-FU и антителом к PD-L1

Обработка	Частичный ответ, %	Полный ответ, %	Частота объективного ответа, %	Прогрессирование заболевания, %	Общая выживаемость в D29, %
Среда (n=10)	0	0	0	100	0
Антитело к мышинному PD-L1 (n=10)	0	0	0	90	40
5-FU (n=10)	0	0	0	100	30
Соединение I + 5-FU (n=10)	0	0	0	90	50
Соединение I + антитело к мышинному PD-L1 (IM) (n=14)	0	0	0	93	43
5-FU + антитело к мышинному PD-L1 (IM) (n=14)	14	14	28	71	93
Соединение I + 5-FU + антитело к мышинному PD-L1 (IM) (n=14)	29	14	43	36	93
5-FU + антитело к мышинному PD-L1 (I) (n=14)	36	0	36	50	79
Соединение I + 5-FU + антитело к мышинному PD-L1 (I) (n=14)	36	7	43	21	86
5-FU + антитело к мышинному PD-L1 (M) (n=14)	0	0	0	93	29
Соединение I + 5-FU + антитело к мышинному PD-L1 (M) (n=14)	0	0	0	71	64

Сокращения:

I=индукционный режим дозирования;

M=поддерживающий режим дозирования;

IM=индукционный + поддерживающий режим дозирования.

Прогрессирование заболевания определяется как процент опухолей, которые удвоились в размере ко Дню 29.

Пример 5. Добавление соединения I к комплексной терапии с оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1 дополнительно уменьшает популяции внутриопухолевых T<sub>REG</sub>.

Несущие опухоль MC38 C57BL/6 мыши получали обработку оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышинному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) ± соединение I (100 мг/кг, IP) в течение либо четырех, либо восьми суток. Через двадцать четыре часа после заключительной дозы мышей умерщвляли и опухоли брали для анализа инфильтрирующих иммунных клеток после пяти суток и девяти суток. Опухоли затем подвергали обработке и окрашивали на CD45, CD3, CD4, CD25 и FOXP3. Популяцию CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> измеряли в популяции CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> посредством анализа методом проточной цитометрии. Популяция CD4<sup>+</sup>-клеток, собранных через 5 суток и 9 суток после заключительной обработки, показана на фиг. 10 и 11, соответственно. Популяции внутриопухолевых T<sub>reg</sub> клеток во фракции CD4<sup>+</sup> T-клеток была значительно уменьшенной у мышей, получавших обработку соединением I в комбинации с оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1 по сравнению с мышами, получавшими среду, и мышами, получавшими обработку оксалиплатином и антителом к мышинному PD-L1.

Пример 6. Соединение I сохраняет функцию лимфоцитов при добавлении к обработке 5-FU.

C57BL/6 мыши получали обработку 3 ежесуточными IP дозами 50 мг/кг 5-FU ± 100 мг/кг соединения I. Через двое и семь суток после заключительной обработки мышей умерщвляли и селезенки собирали. Спленциты стимулировали *ex vivo* с использованием антител к CD3/CD28 в течение 72 ч и уровни интерферона гамма (IFN $\gamma$ ) или интерлейкина-2 (IL-2) измеряли с помощью ELISA (R&D systems). После стимуляции спленцитов *ex vivo* у C57BL/6 мышей соединение I усиливало продукцию IL-2 (фиг. 12) и сохраняло продукцию IFN $\gamma$  (фиг. 13) после обработки 5-FU. Возможный механизм, посредством которого соединение I усиливает противоопухолевую активность, включает предохранение функции T-лимфоцитов от химиотерапии.

Пример 7. Соединение I усиливает противоопухолевую эффективность при добавлении к комплексной терапии с антителом к PD-L1/оксалиплатином.

Несущих CT26 мышей подвергали обработке соединением I (IP, 100 мг/кг, еженедельно3), антителом к PD-L1 (IP, 5 мг/животное, каждые две недели до конца) и/или оксалиплатином (IP 10 мг/кг, ежене-

дельно×3) и опухоли оценивали. Добавление соединения I к схеме с антителом к PD-L1/оксалиплатином систематически усиливало противоопухолевую эффективность в модели СТ26.

Как показано на фиг. 14 и 15, соединение I в комбинации с антителом к PD-L1 и оксалиплатином проявляет повышенную противоопухолевую эффективность в сравнении с любым из соединений отдельно или в парных комбинациях.

Пример 8. Добавление соединения I к комплексной терапии с оксалиплатином и антителом к PD-L1 усиливало активацию Т-клеток.

Несущие опухоль MC38 C5BL/6 мыши получали обработку оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышинному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) с соединением I (100 мг/кг, IP) или без него в течение четырех суток. Спустя двадцать четыре часа после заключительной дозы мышей умерщвляли и селезенки собирали и подвергали обработке с получением суспензий отдельных клеток для анализа Т-клеток. Спленоциты окрашивали с использованием антител к CD4, CD8 и CD69 для анализа методом проточной цитометрии. Процент активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток определяли как долю CD69<sup>+</sup> клеток во фракции CD8<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-клеток, в то время как процент активированных CD8<sup>+</sup> Т-клеток определяли как долю CD69<sup>+</sup> клеток во фракции CD8<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup> Т-клеток, результаты для которых представлены на фиг. 16 и 17. Кроме того, спленоциты также стимулировали *ex vivo* с использованием антител к CD3/CD28 в течение 72 ч и окрашивали с использованием антител к CD4, CD8 и IL-2 для анализа методом проточной цитометрии. Процент IL-2<sup>+</sup> клеток определяли как долю IL-2<sup>+</sup> клеток во фракции CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клеток, результаты для которых представлены на фиг. 18.

По сравнению с получавшими обработку оксалиплатином и антителом к PD-L1 (OP) животными мыши, получавшие обработку соединением I, оксалиплатином и антителом к PD-L1 (TOP), характеризовались долями активированных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток и повышенной способностью CD4<sup>+</sup> Т-клеток к продукции цитокина IL-2 после активации *ex vivo*.

Пример 9. Прямое ингибирование пути с участием CDK4/6-Rb в регуляторных Т-клетках (T<sub>reg</sub>) ведет к потере иммуносупрессорной функции и усиленной пролиферации CD8<sup>+</sup> Т-клеток.

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T<sub>reg</sub> очищали от селезенки C57BL/6 мышей с применением двухстадийного процесса разделения на магнитных гранулах-обеднения всеми клетками, отличными от CD4<sup>+</sup> клеток, с последующей положительной селекцией CD25<sup>+</sup> клеток.

Очищенные T<sub>reg</sub> культивировали *ex vivo* с антителами к CD3/CD8 и IL-2 в течение 48 ч с триаццилином в любой из концентраций 0, 250 или 1000 нМ. Как видно на фиг. X, культивируемые T<sub>reg</sub> окрашивали с использованием антител к CD4, Foxp3 и фосфо-Rb для анализа методом проточной цитометрии. Процент фосфо-Rb<sup>+</sup> T<sub>reg</sub> определяли как фосфо-Rb<sup>+</sup> клетки в популяции CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>. Дозозависимую понижающую регуляцию уровня фосфо-Rb наблюдали в T<sub>reg</sub> после обработки соединением I, что является показателем ингибирования пути с участием CDK4/6-Rb. Меченые CFSE спленоциты стимулировали *ex vivo* с использованием антител к CD3/CD28 в течение 72 ч в присутствии или в отсутствие T<sub>reg</sub>, обработанных соединением I. Клетки окрашивали с использованием антител к CD4 и CD8 и пролиферацию Т-клеток оценивали по ослаблению средней интенсивности флуоресценции CFSE в CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетках с помощью анализа методом проточной цитометрии. Выраженную в процентах пролиферацию рассчитывали как (средняя интенсивность CFSE для CD8<sup>+</sup> Т-клеток, стимулируемых в отсутствие T<sub>reg</sub>)/(средняя интенсивность CFSE для CD8<sup>+</sup> Т-клеток, стимулируемых в присутствии T<sub>reg</sub>)×100, результаты для этого показателя показаны на фиг. 19 и 20.

Дозозависимое повышение пролиферации наблюдали в CD8<sup>+</sup> Т-клетках в присутствии T<sub>reg</sub>, обработанных соединением I, указывающее на то, что прямое ингибирование пути с участием CDK4/6-Rb может вести к потере T<sub>reg</sub> супрессирующей функции, ингибирующей пролиферацию Т-клеток.

Пример 10. Временное и обратимое ингибирование пролиферации популяции внутриопухолевых иммунных клеток после обработки соединением I.

Несущие опухоль MC38 C57BL/6 мыши получали обработку одной дозой соединения I (100 мг/кг, IP) с последующим включением *in vivo* EdU (5-этинил-2'-дезоксинуридин, 200 мкг/мышь, IP) через 6-48 ч после обработки соединением I. Спустя восемнадцать часов после введения дозы EdU мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Опухоли подвергали обработке с получением суспензий отдельных клеток с последующим обеднением погибшими клетками и обогащением CD45<sup>+</sup> иммунными клетками перед мечением антителами к различным популяциям лимфоидных и миелоидных иммунных клеток, определенными следующим образом: CD8<sup>+</sup> Т-клетки (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), CD4<sup>+</sup> Т-клетки (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>Foxp3<sup>-</sup>), T<sub>reg</sub> (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>Foxp3<sup>+</sup>), NK (CD3<sup>-</sup>NK1.1<sup>+</sup>), моноцитарные происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (mMDSC, CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>), гранулоцитарные происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (gMDSC, CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>) и макрофаги (CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>). После окрашивания клеточной поверхности образцы клеток фиксировали и включение EdU выявляли с помощью методов клик-химии с последующим анализом методом проточной цитометрии. Ингибирование пролиферации представлено как

$$\left( \frac{\% \text{EdU}^+ \text{ в обработанных соединением I}}{\% \text{EdU}^+ \text{ в обработанных средой}} \right) \times 100 \text{ для каждой клеточной популяции в каждый момент времени.}$$

Как можно увидеть на фиг. 21 и 22, все анализируемые популяции лимфоидных и миелоидных иммунных клеток характеризовались высокой чувствительностью к ингибированию CDK4/6, ведущему к временному и обратимому ингибированию пролиферации клеток. Эти результаты указывают на то, что добавление соединения I к химиотерапевтическим схемам имеет потенциал для защиты внутриопухолевых иммунных клеток от токсичности химиотерапевтического средства, что ведет к усиленному противоопухолевому ответу.

Пример 11. Добавление соединения I (Т) к комплексной терапии с оксалиплатином (О) и антителом к PD-L1 (Р) усиливает образование опухолеспецифических Т-клеток памяти.

Несущие опухоль MC38 C57BL/6 мыши получали обработку оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к мышиному PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) с соединением I (100 мг/кг, IP) или без него в течение 58 суток после режима IM, как показано на фиг. 3. Селезенку и периферическую кровь собирали у мышей, получавших обработку оксалиплатином и антителом к PD-L1 (OP), и мышей, получавших обработку соединением I, оксалиплатином и антителом к PD-L1 (TOP), в День 58 для анализа. Мышей, получавших обработку средой, умерщвляли для анализа в День 28 при достижении ожидаемого результата опухолевого роста (объем опухоли >1000 мм<sup>3</sup>). Спленоциты и образцы периферической крови с лизированными эритроцитами окрашивали с использованием специфического к CD4, CD8 и MC38 декстрамера (H-2Db/ASMTNMELM). Процент опухолеспецифических Т-клеток идентифицировали как долю декстример+ клеток во фракции CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Как показано на фиг. 23 и 24, большинство получавших обработку TOP мышей характеризовались более высокой долей опухолеспецифических Т-клеток в селезенке и крови по сравнению с группой, получавшей обработку OP, что указывает на то, что сохранение внутриопухолевых Т-клеток с помощью соединения I во время обработки химиотерапевтическим средством/ингибитором контрольных точек может вести к образованию большего количества опухолеспецифических Т-клеток памяти.

Пример 12. Импульсное дозирование соединения I ведет к повышающей регуляции генов, которые положительно регулируют экспрессию интерферона гамма, провоспалительного цитокина и критически важного компонента в противоопухолевом ответе Т-клеток.

Несущие опухоль MC38 C57BL/6 мыши получали обработку двумя еженедельными дозами соединения I (100 мг/кг, IP). Спустя одни сутки после последней дозы мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Анализ экспрессии генов осуществляли на целых опухолях с применением панели для получения профилей экспрессии PanCancer Immune Profiling Panel. Нормализованные и преобразованные с помощью Log<sub>2</sub> значения экспрессии использовали для идентификации дифференциально экспрессируемых генов, определяемых с использованием порогового р-значения <0,05 и кратности изменения абсолютного значения >1,3. Анализ обогащения по функциональной принадлежности GO проводили в отношении подвергшихся повышающей регуляции генов, описываемых терминами, такими как "положительная регуляция продукции интерферона гамма" и "положительная регуляция пролиферации активированных Т-клеток", которые включают в себя гены IL2, IL18 и Lta, как показано на фиг. 25-27. Эти результаты указывают на то, что кратковременное воздействие соединения I может приводить в результате к изменениям в экспрессии генов, которое способствует провоспалительному опухолевому микроокружению, благоприятному для ответа на блокаду иммунологических контрольных точек.

Пример 13. Импульсное дозирование соединения I ведет к повышающей регуляции экспрессии гена интерферона гамма в опухоли при добавлении к оксалиплатину или комбинациям оксалиплатина/антитела к PD-L1.

Несущие опухоль HMC38 C57BL/6 мыши получали обработку соединением I (100 мг/кг, IP), оксалиплатином (10 мг/кг, IP) ± соединение I (100 мг/кг, IP), антителом к PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) ± соединение I (100 мг/кг, IP), оксалиплатином (10 мг/кг, IP) и антителом к PD-L1 (клон 10F.9G2, 100 мкг/мышь, IP) ± соединение I (100 мг/кг, IP) в течение восьми суток. Спустя двадцать четыре часа после заключительной дозы мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Анализ экспрессии генов осуществляли на целых опухолях с применением панели для получения профилей экспрессии PanCancer Immune Profiling Panel. Нормализованные и преобразованные с помощью Log<sub>2</sub> значения уровня экспрессии интерферона гамма (Ifng) наносят на график для каждой пары групп обработки с соединением I или без него. T=соединение I, O=оксалиплатин, P=антитело к PD-L1. Как показано на фиг. 28-31, эти результаты указывают на то, что кратковременное воздействие соединения I может приводить в результате к изменениям в экспрессии генов, которое способствует провоспалительному опухолевому микроокружению, благоприятному для ответа на блокаду иммунологических контрольных точек.

Пример 14. Импульсное дозирование соединения I ведет к понижающей регуляции генов, связанных с метаболизмом активных форм кислорода - важным путем, который стимулирует иммуносупрессию происходящими из миелоидного ростка супрессорными клетками.

Несущие опухоль MC38 C57BL/6 мыши получали обработку двумя еженедельными дозами соединения I (100 мг/кг, IP). Спустя одни сутки после последней дозы мышей умерщвляли и опухоли собирали для анализа. Анализ экспрессии генов осуществляли на целых опухолях с применением панели для получения профилей экспрессии PanCancer Immune Profiling Panel. Нормализованные и преобразованные с

помощью Log<sub>2</sub> значения экспрессии использовали для идентификации дифференциально экспрессируемых генов, определяемых с использованием порогового р-значения <0,05 и кратности изменения абсолютного значения >1,3. Анализ обогащения по функциональной принадлежности GO проводили в отношении подвергшихся понижающей регуляции генов, описываемых термином "положительная регуляция метаболизма активных формы кислорода", в том числе Cdkn1a, Cxcl1, IL6, IL10, IL19, Ptgs2. Как показано на фиг. 32-37, эти результаты указывают на то, что кратковременное воздействие соединения I может приводить в результате к изменениям экспрессии генов, приводящим к опухолевому микроокружению, которое является менее иммунодепрессивным.

Пример 15. Популяции внутриопухолевых иммунных клеток характеризуются высокими уровнями пролиферации по сравнению с их соответствующими аналогами в селезенке, что указывает на то, что добавление соединения I к химиотерапевтическим схемам имеет потенциал для защиты внутриопухолевых иммунных клеток от химиотерапии, приводя к усиленному противоопухолевому ответу.

Несущим опухоль MC38 C57BL/6 мышам вводили EdU (5-этинил-2'-дезоксигуанидин, 200 мкг/мышь, IP). Спустя восемнадцать часов после введения дозы EdU мышей умерщвляли и опухоли и селезенки собирали для анализа. Опухоли и селезенки подвергали обработке с получением суспензий отдельных клеток с последующим обеднением погибшими клетками и обогащением CD45<sup>+</sup> иммунными клетками перед мечением антителами к различным популяциям лимфоидных и миелоидных иммунных клеток, определенными следующим образом: CD8<sup>+</sup> Т-клетки (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), CD4<sup>+</sup> Т-клетки (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>Foxp3<sup>-</sup>), Treg (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>Foxp3<sup>+</sup>), NK (CD3<sup>-</sup>NK1.1<sup>+</sup>), моноцитарные происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (mMDSC, CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>), гранулоцитарные происходящие из миелоидного ростка супрессорные клетки (gMDSC, CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>) и макрофаги (CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>). После окрашивания клеточной поверхности образцы клеток фиксировали и включение EdU выявляли с помощью методов клик-химии с последующим анализом методом проточной цитометрии. Выраженную в процентах пролиферацию определяли как %EdU<sup>+</sup> в каждой определенной популяции клеток. Как показано на фиг. 39 и 40, все субпопуляции лимфоцитов и MDSC в опухолях проявляют высокие уровни пролиферации, что указывает на то, что добавление соединения I к химиотерапевтическим схемам имеет потенциал для защиты внутриопухолевых иммунных клеток от токсичности химиотерапевтического средства, что ведет к усиленному противоопухолевому ответу.

Пример 16. Непрерывное дозирование соединения I в комбинации с ингибитором контрольных точек не приводило в результате к усилению противоопухолевого ответа.

Несущие опухоль MC38 мыши получали обработку соединением I (ежедневно×28 суток, IP, 100 мг/кг) с антителом к PD-L1 (раз в две недели×2 недели, IP, 100 мкг/животное) или без него и оценивали объем опухоли. Как можно увидеть на фиг. 38, добавление соединения I к схеме с антителом к PD-L1 подавляло минимальный эффект, наблюдаемый в когорте с введением только антитела к PD-L1. Эти данные указывают на то, что добавление непрерывной обработки соединением I к антителу к PD-L1 не усиливает противоопухолевый эффект, а фактически вызывает некоторое ослабление.

Пример 17. Протокол клинического исследования для лечения пациентов с мелкоклеточной карциномой легкого с использованием соединения I в комбинации с атезолизумабом, этопозидом и карбоплатином.

Было спланировано клиническое испытание для лечения мелкоклеточной карциномы легкого с применением комбинации соединения I, атезолизумаба, этопозиды и карбоплатина, содержащее 21-суточную фазу индукции и 21-суточную фазу поддержания. Вплоть до четырех циклов фазы индукции будет выполнено, если пациент соответствует следующим критериям перед каждым циклом в фазы индукции:

ANC > 1,5 × 10<sup>9</sup>/л;

количество тромбоцитов > 100 × 10<sup>9</sup>/л и

оценка токсичностей, не связанных с гематологическими лекарственными средствами, (за исключением облысения) должна составлять < 1 или возвращаться к фоновому значению.

Цикл фазы поддержания начинают сразу после самой последней фазы индукции, если пациент не соответствует вышеуказанным критериям. По завершении циклов индукции в количестве вплоть до четырех затем начинают 21-суточный цикл фазы поддержания. Один или несколько дополнительных циклов фазы поддержания могут быть назначены до завершения исследования, если они переносятся.

В фазе индукции пациенты получают соединение I (240 мг/м<sup>2</sup>, разведенное в 250 мл D5W или 0,9% растворе хлорида натрия) или плацебо (250 мл D5W или 0,9% раствор хлорида натрия), вводимое IV один раз в сутки в 1-3 сутки каждого цикла терапии этопозидом/карбоплатином/атезолизумабом (E/P/A) (в общей сложности до 4 циклов). В фазе поддержания пациенты получают атезолизумаб каждые 21 сутки. Пациенты получают терапию E/P/A в виде 21-суточных циклов во время фазы индукции. Дозу карбоплатина рассчитывают с использованием формулы Кальверта

$$[\text{суммарная доза карбоплатина (мг)} = (\text{целевая AUC}) \times (\text{GFR} + 25)],$$

причем целевая AUC = 5 (максимум 750 мг) IV за 30 мин в 1 сутки, и 100 мг/м<sup>2</sup> этопозиды вводят IV за 60 мин ежедневно в 1, 2 и 3 сутки каждого 21-суточного цикла. Атезолизумаб (1200 мг) в 250 мл 0,9%

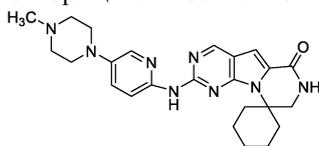
раствора хлорида натрия вводят в виде IV инфузии в 1 сутки каждого 21-суточного цикла как в фазе индукции, так и в фазе поддержания. Атезолизумаб вводят в виде инфузии за 60 мин при первом введении и, если это переносится, все последующие инфузии доставляют за 30 мин. Атезолизумаб вводят после завершения введения соединения I или плацебо, этопозида и карбоплатина.

Интервал между дозами соединения I или плацебо на следующие сутки составляет не более чем 28 ч. Интервал между дозой соединения I или плацебо в заданные сутки (с введением этопозида или карбоплатина) составляет не более чем 4 ч. Соединение I или плацебо вводят только с терапией этопозидом/карбоплатином (Е/Р). Если назначение терапии Е/Р приостанавливают или прекращают, введение соединения I или плацебо также приостанавливают или прекращают. Введение химиотерапевтического средства не осуществляют до момента после завершения инфузии соединения I или плацебо. В обеих частях исследования введение исследуемого лекарственного средства продолжают до прогрессирования заболевания согласно оценке RECIST v. 1.1, неприемлемой токсичности, отзыва согласия или прекращения по инициативе исследователя. После прогрессирования заболевания до оценки согласно RECIST v1.1, если представляется, что пациент получает благоприятный клинический результат, исследователь полагает, что это наилучшим образом отвечает интересам пациента, и пациент предоставил повторное согласие, введение исследуемого лекарственного средства может быть продолжено до потери благоприятного клинического эффекта.

Данное описание было описано со ссылкой на варианты осуществления настоящего изобретения. Настоящее изобретение было описано со ссылкой на соответствующие варианты осуществления, которые иллюстрируются сопутствующими примерами. Тем не менее, настоящее изобретение может быть осуществлено в различных формах, и его не следует рассматривать как ограниченное вариантами осуществления, изложенными в данном документе. С учетом информации в данном документе средний специалист в данной области техники будет способен модифицировать настоящее изобретение для необходимой цели, и такие варианты считаются находящимися в пределах объема настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение селективного ингибитора циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK4/6) структуры



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения человека, имеющего рак, включающее назначение субъекту терапевтической схемы, содержащей:

а) фазу индукции, где фаза индукции включает один или более химиотерапевтических циклов, включающих:

- i) введение человеку эффективного количества ингибитора CDK4/6,
- ii) введение человеку эффективного количества химиотерапевтического средства и
- iii) введение человеку эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек, при этом во время фазы индукции ингибитор CDK4/6 вводят только менее чем приблизительно за 24 ч или менее перед введением химиотерапевтического средства, и

химиотерапевтическое средство является цитотоксическим в отношении эффекторных иммунных клеток; и

б) фазу поддержания, где фаза поддержания включает один или более циклов лечения, включающих:

- i) введение человеку эффективного количества ингибитора иммунологических контрольных точек, и
- при этом фазу поддержания назначают после прекращения фазы индукции.

2. Применение по п.1, при этом во время фазы индукции ингибитор CDK4/6 вводят субъекту только во время фазы индукции приблизительно за 4 ч или менее перед введением химиотерапевтического средства.

3. Применение по п.1, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек является выбранным из группы, состоящей из ингибитора белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1), ингибитора лиганда 1 белка программируемой гибели клеток (PD-L1) и ингибитора ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами белка 4 (CTLA-4).

4. Применение по п.3, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1.

5. Применение по п.4, при этом ингибитор PD-L1 является выбранным из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

6. Применение по п.3, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1.

7. Применение по п.6, при этом ингибитор PD-1 является выбранным из группы, состоящей из ниволумаба, пидилизумаба и пембролизумаба.

8. Применение по п.3, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4.

9. Применение по п.8, при этом ингибитор CTLA-4 является выбранным из группы, состоящей из ипилимумаба и тремелиумаба.

10. Применение по п.1, при этом химиотерапевтическое средство является выбранным из группы, состоящей из ингибитора синтеза белка, повреждающего ДНК химиотерапевтического средства, алкилирующего средства, ингибитора топоизомеразы, ингибитора синтеза РНК, средства, связывающего комплексы ДНК, тиолатного алкилирующего средства, гуанинового алкилирующего средства, средства, связывающего тубулин, ингибитора ДНК-полимеразы, противоракового фермента, ингибитора RAC1, ингибитора тимидилат-синтазы, оксазофосфоинового соединения, ингибитора интегрина, антифолата и антиметаболита фолата.

11. Применение по п.1, при этом химиотерапевтическое средство является выбранным из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, 5-фторурацила, флоксуридина, капецитабина, гемцитабина, митомицина, циклофосамида, декарбазина, абраксана, ифосамида, топотекана, иринотекана, доцетаксела, темозоломида, паклитаксела, этопозида, пеметрекседа и их комбинации.

12. Применение по п.1, при этом во время фазы индукции ингибитор CDK4/6 вводят субъекту только приблизительно за 30 мин до введения химиотерапевтического средства.

13. Применение по п.1, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек вводят субъекту каждые три недели во время фазы индукции и фазы поддержания.

14. Применение по п.1, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек вводят субъекту только один раз во время каждого химиотерапевтического цикла фазы индукции и каждого цикла лечения фазы поддержания.

15. Применение по п.1, при этом рак является выбранным из группы, состоящей из мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом, рака ободочной и прямой кишки, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, рака желудка и пищевода, холангиокарциномы, рака шейки матки и саркомы мягких тканей.

16. Применение по п.1, при этом рак представляет собой рак молочной железы.

17. Применение по п.16, при этом рак молочной железы представляет собой эстрогеновый рецептор-положительный рак молочной железы.

18. Применение по п.16, при этом рак молочной железы представляет собой HER2-отрицательный рак молочной железы.

19. Применение по п.15, при этом рак представляет собой рак молочной железы с тройным отрицательным фенотипом.

20. Применение по п.19, при этом химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, оксалиплатина, цисплатина, доксорубицина, 5-фторурацила, паклитаксела, циклофосамида, гемцитабина и их комбинации.

21. Применение по п.19, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1.

22. Применение по п.21, при этом ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб.

23. Применение по п.19, при этом фаза поддержания дополнительно включает введение человеку эффективного количества ингибитора CDK4/6.

24. Применение по п.15, при этом рак представляет собой рак мочевого пузыря.

25. Применение по п.24, при этом химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, оксалиплатина, цисплатина, фторурацила, митомицина, метотрексата, винбластина, доксорубицина, гемцитабина, паклитаксела и их комбинации.

26. Применение по п.24, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1.

27. Применение по п.26, при этом ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб.

28. Применение по п.1, при этом рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

29. Применение по п.28, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1.

30. Применение по п.29, при этом ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

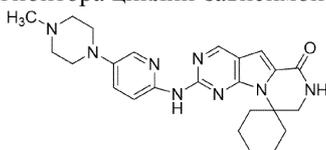
31. Применение по п.28, при этом химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, этопозида и их комбинации.

32. Применение по п.1, при этом рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

33. Применение по п.32, при этом ингибитор иммунологических контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1.

34. Применение по п.33, при этом ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб.

## 35. Применение селективного ингибитора циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK4/6) структуры



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения человека, имеющего мелкоклеточный рак легкого, включающее назначение терапевтической схемы, содержащей:

а) фазу индукции, где фаза индукции включает один или более 21-суточных химиотерапевтических циклов, включающих:

i) введение человеку эффективного количества селективного ингибитора CDK4/6 в 1, 2 и 3 сутки 21-суточного цикла;

ii) введение человеку эффективного количества карбоплатина в 1 сутки 21-суточного цикла;

iii) введение человеку эффективного количества этопозиды в 1, 2 и 3 сутки 21-суточного цикла и

iv) введение человеку эффективного количества атезолизумаба в 1 сутки 21-суточного цикла;

при этом во время фазы индукции ингибитор CDK4/6 вводят только приблизительно за 4 ч или менее перед введением карбоплатина и/или этопозиды;

б) фазу поддержания, где фаза поддержания включает один или более циклов лечения, включающих:

i) введение человеку эффективного количества атезолизумаба;

при этом фазу поддержания назначают после прекращения фазы индукции.

36. Применение по п.35, при этом во время фазы индукции ингибитор CDK4/6 вводят только приблизительно за 30 мин до введения карбоплатина и/или этопозиды.

37. Применение по п.35, при этом ингибитор CDK4/6 вводят внутривенно в дозе приблизительно от 220 до 260 мг/м<sup>2</sup>.

38. Применение по п.37, при этом ингибитор CDK4/6 вводят внутривенно в дозе приблизительно 240 мг/м<sup>2</sup>.

39. Применение по п.35, при этом карбоплатин вводят внутривенно в дозе, которая обеспечивает АУС приблизительно 5.

40. Применение по п.35, при этом этопозид вводят внутривенно в дозе приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>.

41. Применение по п.35, при этом атезолизумаб вводят в дозе приблизительно 1200 мг.

42. Применение по п.35, при этом фазу индукции повторяют по меньшей мере 2 раза.

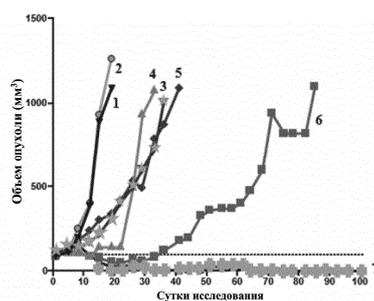
43. Применение по п.35, при этом фазу индукции повторяют по меньшей мере 3 раза.

44. Применение по п.35, при этом фазу индукции повторяют по меньшей мере 4 раза.

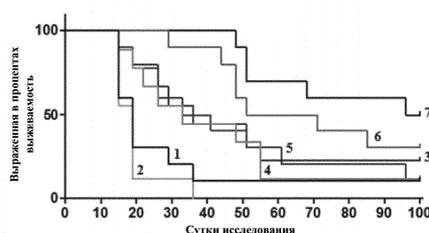
45. Применение по п.35, при этом фазу поддержания повторяют по меньшей мере 2 раза.

46. Применение по п.35, при этом фазу поддержания повторяют по меньшей мере 3 раза.

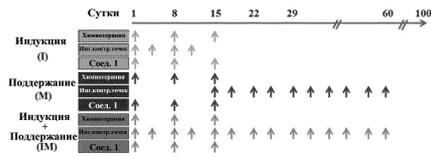
47. Применение по п.35, при этом фазу поддержания повторяют по меньшей мере 4 раза.



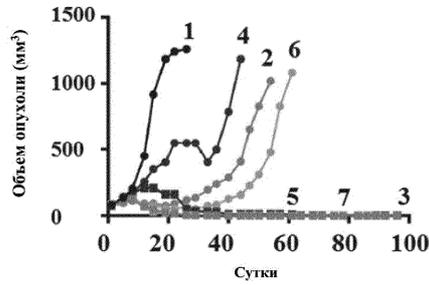
Фиг. 1



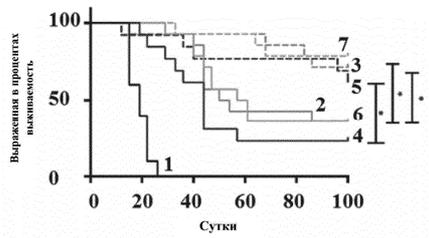
Фиг. 2



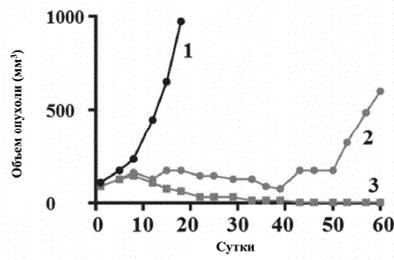
Фиг. 3



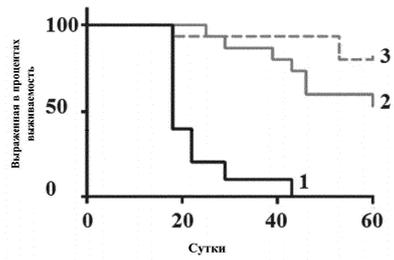
Фиг. 4



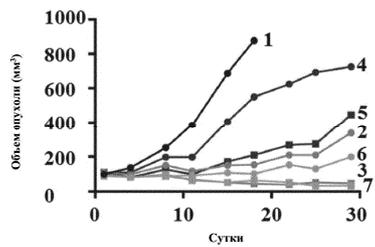
Фиг. 5



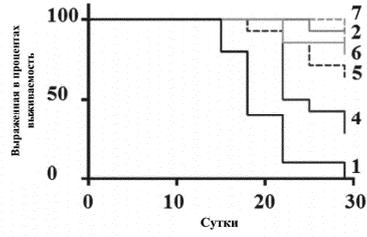
Фиг. 6



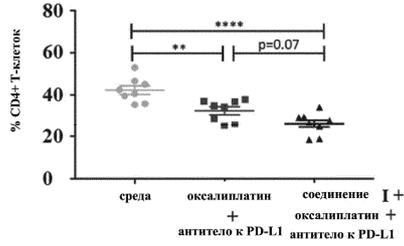
Фиг. 7



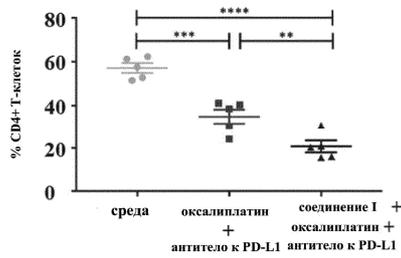
Фиг. 8



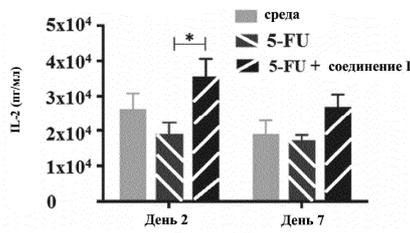
Фиг. 9



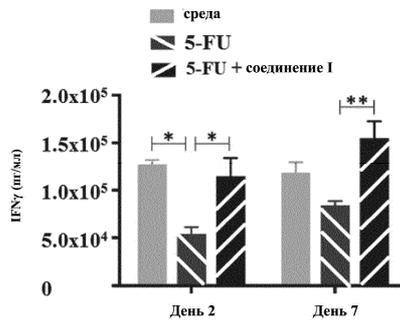
Фиг. 10



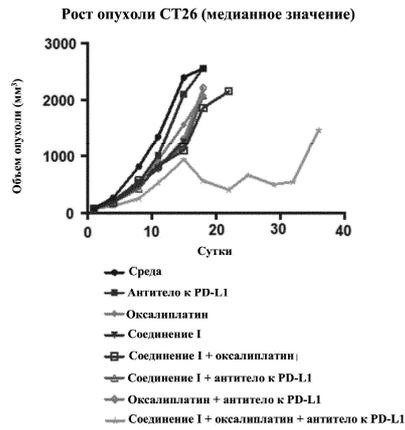
Фиг. 11



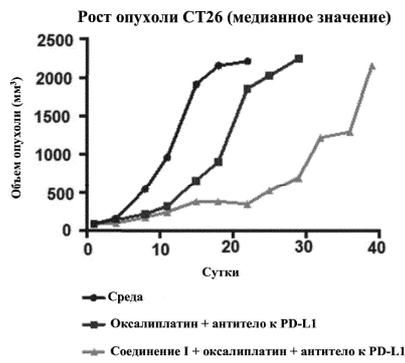
Фиг. 12



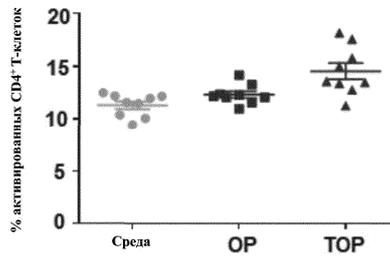
Фиг. 13



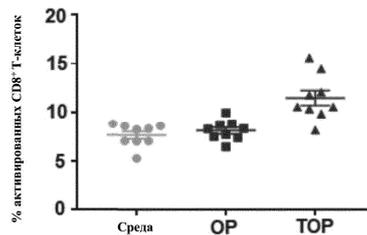
Фиг. 14



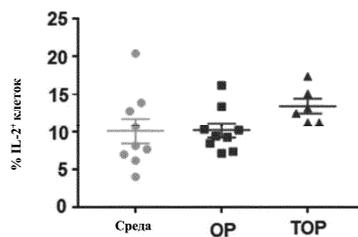
Фиг. 15



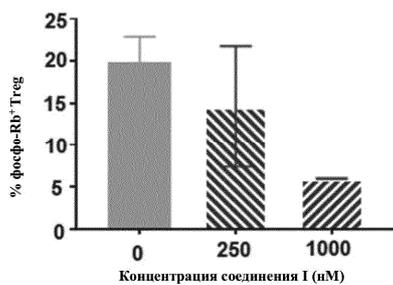
Фиг. 16



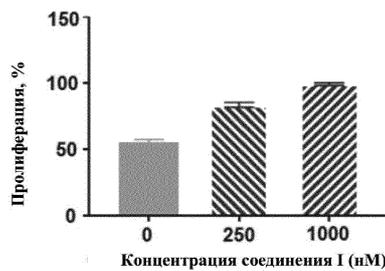
Фиг. 17



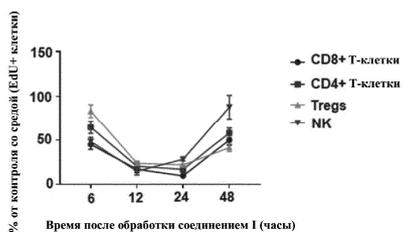
Фиг. 18



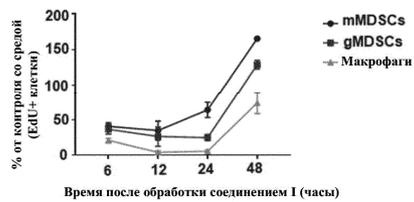
Фиг. 19



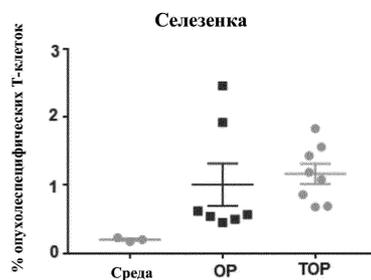
Фиг. 20



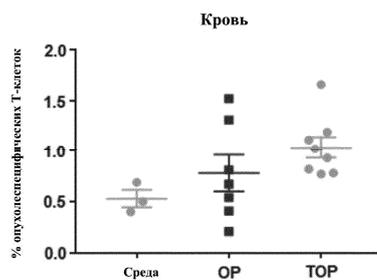
Фиг. 21



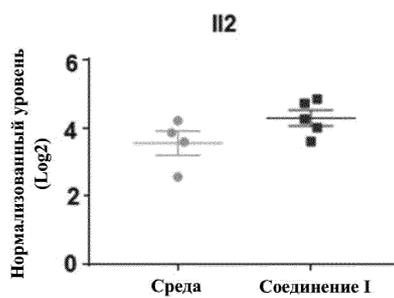
Фиг. 22



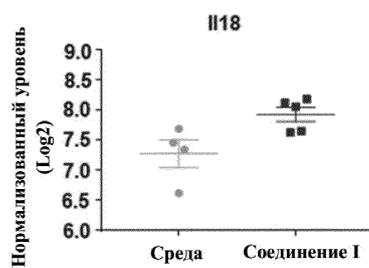
Фиг. 23



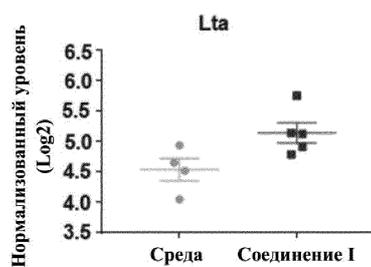
Фиг. 24



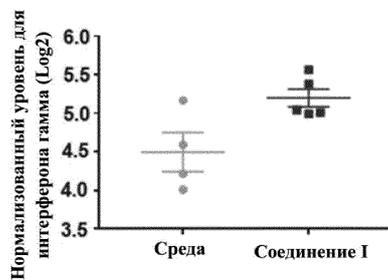
Фиг. 25



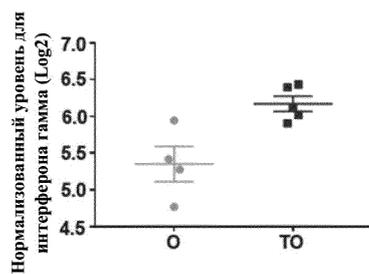
Фиг. 26



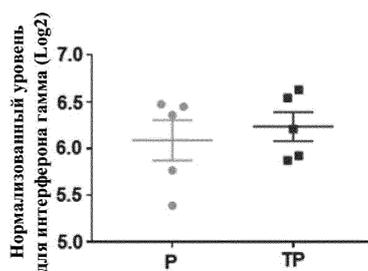
Фиг. 27



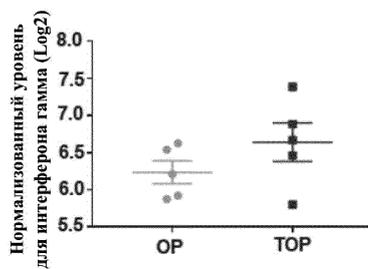
Фиг. 28



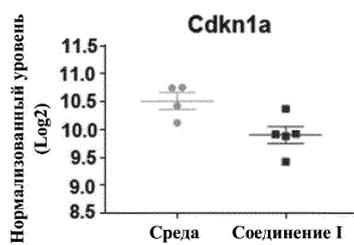
Фиг. 29



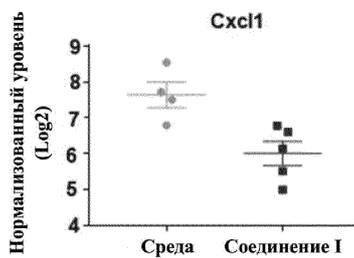
Фиг. 30



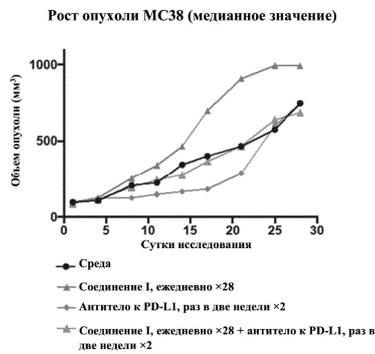
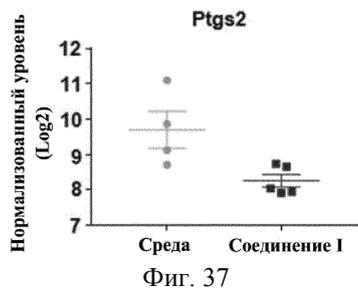
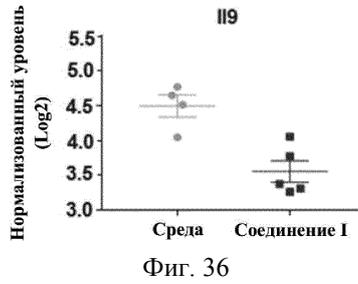
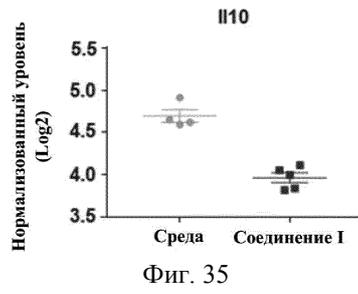
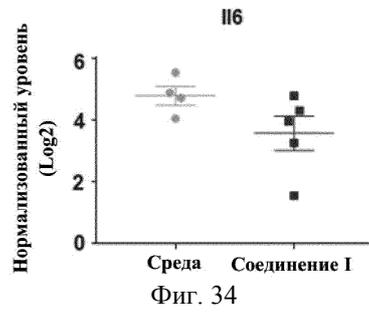
Фиг. 31

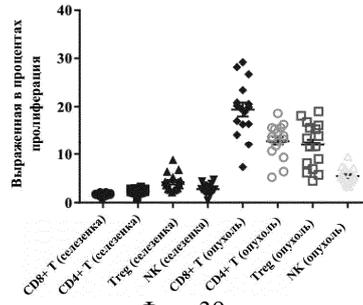


Фиг. 32

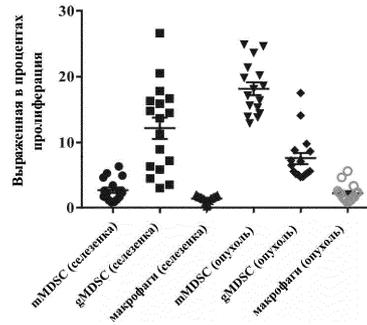


Фиг. 33





Фиг. 39



Фиг. 40



Фиг. 41