

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291067** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.02

(22) Дата подачи заявки
2021.05.12

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

(31) **63/023,554**

(32) **2020.05.12**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/062695**

(87) **WO 2021/228978 2021.11.18**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

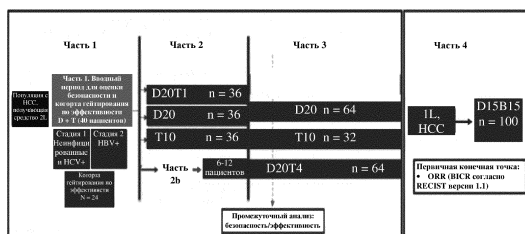
(72) Изобретатель:

**Кёрланд Джон, Негро Александра, Чан
Шао-Чунь (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к способам, композициям и комбинациям для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к способам, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного из антитела к CTLA-4 или антигенсвязывающего фрагмента и антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Настоящее изобретение также относится к комбинациям, предусматривающим по меньшей мере одно из антитела к CTLA-4 или антигенсвязывающего фрагмента и антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента.



D15B15 = дурвалумаб 15 мг/мл (1120) + бемизумаб 15 мг/мл Q3W
D20T1 = дурвалумаб 1500 мг Q4W + тремелумаб 75 мг x 4 дозы
D20T4 = дурвалумаб 1500 мг Q4W + тремелумаб 300 мг x 1 доза
T10 = монотерапия в виде дурвалумаба 1500 мг Q4W
T10 = монотерапия в виде тремелумаба 750 мг Q4W

202291067

A1

A1

202291067

СПОСОБЫ И КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам, композициям и комбинациям для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к способам, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного из антитела к CTLA-4 или антигенсвязывающего фрагмента и антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Настоящее изобретение также относится к комбинациям, предусматривающим по меньшей мере одно из антитела к CTLA-4 или антигенсвязывающего фрагмента и антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Гепатоцеллюлярная карцинома (НСС) является третьей ведущей причиной смерти от рака во всем мире. Современная парадигма лечения НСС предусматривает использование комплексной терапии. Для пациентов с ранней стадией заболевания лечение осуществляют исходя из цели излечения, и варианты включают хирургическую резекцию, трансплантацию печени и/или местные региональные терапевтические средства, такие как радиочастотная абляция. К сожалению, тех пациентов, которые не подходят для радикального лечения, лечат другими паллиативными локорегиональными терапевтическими средствами, которые в первую очередь включают мягкую трансартериальную эмболизацию (ТАЕ), трансартериальную эмболизацию с использованием частиц, содержащих химиотерапевтическое средство или являющихся радиоактивными, или средство системной терапии, такое как сорафениб, ленватиниб, кабозантиниб и рамуцирумаб. Кроме того, регорафениб может быть вариантом для некоторых популяций пациентов с поздними стадиями заболевания.

[0003] В качестве средства начального лечения распространенной НСС (средства терапии первой линии) сорафениб продемонстрировал улучшение выживаемости, что послужило основанием для его глобального одобрения регуляторными органами (Llovet *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 359(4): 378–90 (2008)). Ленватиниб также был одобрен в качестве средства начального лечения распространенной НСС на основании не меньших результатов в отношении выживаемости и улучшенных показателей общей частоты

ответов (ORR) и выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с сорафенибом (Kudo *et al.*, *Lancet* 391(10126): 1163–73 (2018)). Было показано, что регорафениб в умеренной степени продлевает выживаемость у пациентов с НСС при лечении второй линии. Несмотря на разнообразие новых доступных вариантов лечения, общий исход для пациентов с распространенной НСС все еще остается неблагоприятным. Поэтому существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в отношении НСС. В настоящем изобретении раскрываются способы, композиции и комбинации для лечения НСС, которые обеспечивают решение этой неудовлетворенной медицинской потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 1 мг/кг до 10 мг/кг.

[0005] В другом аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

[0006] В дополнительном аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

[0007] В еще одном аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

[0008] В другом аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает комбинацию для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает (i) терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 1 мг/кг до 10 мг/кг.

[0009] В дополнительном аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает комбинацию для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает (i) терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

[0010] В еще одном аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает комбинацию для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

[0011] В еще одном аспекте настоящее изобретение, представленное в данном документе, предусматривает комбинацию для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] На фиг. 1 проиллюстрирована блок-схема исследования лечения с применением дурвалумаба и тремелидумаба отдельно и в комбинации, как раскрыто в примере 1.

[0013] На фиг. 2 проиллюстрирована схема введения доз для исследования HIMALAYA, как раскрыто в примере 1.

[0014] На фиг. 3 проиллюстрирована общая схема исследования, раскрытого в примере 2.

[0015] На фиг. 4 показана схема введения доз для исследования, раскрытого в примере 2.

[0016] На фиг. 5 показаны уровни общей выживаемости (OS) для каждой группы в исследовании, раскрытом в примере 2.

[0017] На фиг. 6 показаны OS, уровень выживаемости и общая продолжительность лечения для пациентов, получавших лечение в рамках исследования, раскрытого в примере 2.

[0018] На фиг. 7 показано, что ответы в ходе исследования, раскрытого в примере 2, наблюдались независимо от уровня экспрессии PD-L1 или вирусного статуса. На фиг. 7A показан ответ на комбинированную терапию с помощью 1500 мг дурвалумаба плюс 300 мг тремелидумаба (T300 + D). На фиг. 7B показан ответ на монотерапию с помощью 1500 мг дурвалумаба (D). На фиг. 7C показан ответ на монотерапию с помощью 750 мг тремелидумаба (T). На фиг. 7D показан ответ на комбинированную терапию с помощью 1500 мг дурвалумаба плюс 75 мг тремелидумаба (T75 + D).

[0019] На фиг. 8 показаны вторичные конечные точки, измеренные в исследовании, раскрытом в примере 2.

[0020] На фиг. 9 показаны результаты анализа фармакодинамических биомаркеров, проведенного для популяций пациентов, раскрытых в примере 2.

[0021] На фиг. 10 показан наилучший ответ для целевого очага относительно исходного уровня в исследовании, раскрытом в примере 2.

[0022] На фиг. 11 показан анализ Каплана-Мейера в отношении PFS в исследовании, раскрытом в примере 2.

[0023] На фиг. 12 показана корреляция (коэффициент корреляции более 0,1) численности популяций лимфоцитов с величиной показателей для саоп-1 или саоп-2 в исследовании, раскрытом в примере 2.

[0024] На фиг. 13 показан анализ CD3+ CD8+ Ki67+ Т-клеток из образцов от пациентов в зависимости от ответа в день 1 и день 15 в исследовании, раскрытом в примере 2.

[0025] На фиг. 14 показано отсутствие значимых различий в исходных значениях насыщенности или клональности по Симпсону для Т-клеток в разных группах в исследовании, раскрытом в примере 2.

[0026] На фиг. 15 показано, что более значительная клональная экспансия Т-клеток была связана с ответом и обусловлена более высокими дозами тремелиумаба (Т).

[0027] На фиг. 16 показано, что более высокая клональная экспансия Т-клеток была связана с лучшей OS и наблюдалась в группах, получавших комбинацию дурвалумаб + тремелиумаб (D + Т), в исследовании, раскрытом в примере 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0028] Настоящее изобретение относится к способам, композициям и комбинациям для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к способам, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного из антитела к CTLA-4 или антигенсвязывающего фрагмента и антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Настоящее изобретение также относится к комбинациям, предусматривающим по меньшей мере одно из антитела к CTLA-4 или антигенсвязывающего фрагмента и антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0029] При применении согласно настоящему изобретению, если не указано иное, все технические и научные термины следует понимать как имеющие то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Если согласно контексту не

требуется иное, то термины в единственном числе будут включать форму множественного числа, и термины во множественном числе будут включать форму единственного числа.

[0030] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 1 мг/кг до 5 мг/кг.

[0031] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

[0032] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

[0033] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 1 мг/кг до 5 мг/кг.

[0034] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

[0035] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

[0036] Термин "антитело", используемый в данном документе, относится к белку, который способен к распознаванию и специфическому связыванию с антигеном. Стандартные или традиционные антитела млекопитающих содержат тетрамер, который, как правило, состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, при этом каждая пара состоит из одной "легкой" цепи (как правило, имеющей молекулярную массу

приблизительно 25 кДа) и одной "тяжелой" цепи (как правило, имеющей молекулярную массу приблизительно 50-70 кДа). Термины "тяжелая цепь" и "легкая цепь", применяемые в данном документе, относятся к любому полипептиду иммуноглобулина, имеющему соответствующую последовательность вариабельного домена для придания специфичности целевому антигену. Аминоконцевая часть каждой легкой и тяжелой цепи, как правило, включает вариабельный домен из от приблизительно 100 до 110 или больше аминокислот, который, как правило, отвечает за распознавание антигена.

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

[0037] В полноразмерных легких и тяжелых цепях вариабельные и константные домены, как правило, соединены с помощью "J"-области, состоящей из приблизительно 12 или более аминокислот, с тяжелой цепью, также включающей "D"-область, состоящую из приблизительно 10 или более аминокислот. Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь, как правило, образуют антигенсвязывающий участок. Вариабельные домены антител, встречающихся в природе, как правило, демонстрируют такую же основную структуру относительно консервативных каркасных областей (FR), соединенных посредством трех гипервариабельных областей, также называемых областями, определяющими комплементарность, или CDR. CDR из двух цепей каждой пары, как правило, выравнивают с помощью каркасных областей, что может обеспечить связывание с конкретным эпитопом. От аминоконца до карбоксильного конца вариабельные домены как легкой, так и тяжелой цепи, как правило, содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

[0038] Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к части интактного антитела и/или относится к определяющим антиген вариабельным доменам интактного антитела. Известно, что антигенсвязывающая функция антитела может быть осуществлена фрагментами полноразмерного антитела. Примеры фрагментов антител включают без

ограничения фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, линейные антитела, одноцепочечные антитела, диатела и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[0039] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб. Дурвалумаб (MEDI4736, Imfinzi[®]) представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против PD-L1 человека, которое способно блокировать связывание PD-L1 с обоими рецепторами PD1 и CD80. Раскрытие, относящееся к дурвалумабу, можно найти в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[0040] Дурвалумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8. Средние специалисты в данной области техники смогут легко идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm или определенные согласно другим системам, известным средним специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержит последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела 2.14H9OPT, раскрытого в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0041] Переменная область легкой цепи (LC) дурвалумаба

[0042]

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS
SRATGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID
NO: 1)

[0043] Вариабельная область тяжелой цепи (HC) дурвалумаба

[0044]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANI
KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAF
DYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 2)

[0045] CDR тяжелой цепи дурвалумаба

[0046] HC-CDR1: GFTFSRYWMS (SEQ ID NO: 3)

[0047] HC-CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 4)

[0048] HC-CDR3: EGGWFGELAFDY SEQ ID NO: 5)

[0049] CDR легкой цепи дурвалумаба

[0050] LC-CDR1: RASQRVSSSYLA (SEQ ID NO:6)

[0051] LC-CDR2: DASSRAT (SEQ ID NO:7)

[0052] LC-CDR3: QQYGSLPWT (SEQ ID NO:8)

[0053] В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб. Тремелидумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь или вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления тремелидумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления тремелидумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 11-13, и где вариабельная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 14-16. Средние специалисты в данной области техники смогут легко идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm или

определенные согласно другим системам, известным средним специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления тремелидумаба или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, композициях и комбинациях, предусмотренных в данном документе, содержит или последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи антитела 11.2.1, раскрытого в патенте США № 6682736, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0054] Варибельная область легкой цепи (LC) тремелидумаба

[0055]

PSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV (SEQ ID NO: 9)

[0056] Варибельная область тяжелой цепи (HC) тремелидумаба

[0057]

GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVW
GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
H (SEQ ID NO: 10)

[0058] CDR тяжелой цепи тремелидумаба

[0059] HC-CDR1: GFTFSSYGMH (SEQ ID NO: 11)

[0060] HC-CDR2: VIWDGSKNYYADSV (SEQ ID NO: 12)

[0061] HC-CDR3: DPRGATLYYYYYGMDV (SEQ ID NO: 13)

[0062] CDR1 легкой цепи тремелидумаба

[0063] LC-CDR1: RASQSINSYLD (SEQ ID NO: 14)

[0064] LC-CDR2: AASSLQS (SEQ ID NO: 15)

[0065] LC-CDR3: QQYYSTPFT (SEQ ID NO: 16)

[0066] Используемый в данном документе термин "ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)" означает средства, которые ингибируют активность VEGF и VEGFR. Передача сигнала с участием VEGF и VEGFR (рецептора тирозинкиназы) модулирует ангиогенез, который предусматривает образование новых кровеносных сосудов из существующих кровеносных сосудов. Известно, что аномальный ангиогенез происходит при раке, дегенеративных состояниях, затрагивающих глаз, и других состояниях, в которые вовлечено воспаление. В качестве ингибиторов VEGF могут использоваться специфичные моноклональные антитела, а в качестве ингибиторов VEGFR используют конкретные ингибиторы тирозинкиназы. Ингибиторы фактора роста

эндотелия сосудов (VEGF)/рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) используют для лечения различных типов рака.

[0067] Термин "субъект" подразумевается как включающий человека и животных, отличных от человека, в частности млекопитающих. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой пациента-человека.

[0068] В некоторых вариантах осуществления способы, композиции и комбинации, раскрытые в данном документе, относятся к лечению у субъекта нарушения, представленного опухолью, и/или нарушения, представленного раком. В некоторых вариантах осуществления опухоль является солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), холангиокарциномы или рака желчных протоков, уротелиальной карциномы мочевого пузыря (UBC) или рака желудка.

[0069] Используемый в данном документе термин "солидная опухоль" относится к ненормальной массе ткани, которая обычно не содержит кист или жидких областей.

[0070] Используемые в данном документе термины "лечение" или "лечить" относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. В число нуждающихся в лечении входят субъекты, страдающие раком, а также субъекты, предрасположенные к раку, или субъекты, у которых рак необходимо предупредить. В некоторых вариантах осуществления способы, композиции и комбинации, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения рака. В других вариантах осуществления в число нуждающихся в лечении входят субъекты с опухолью, а также субъекты, с предрасположенностью к развитию опухоли, или субъекты, у которых опухоль необходимо предупредить. В определенных вариантах осуществления способы, композиции и комбинации, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения опухолей. В других вариантах осуществления лечение опухоли включает подавление роста опухоли, стимулирование уменьшения опухоли или как подавление роста опухоли, так и стимулирование уменьшения опухоли.

[0071] Используемые в данном документе термины "введение" или "осуществление введения" относятся к предоставлению, приведению в контакт и/или доставке соединения или соединений любым подходящим путем для достижения требуемого эффекта. Введение может предусматривать без ограничения пероральное, сублингвальное, парентеральное (например, внутривенную, подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутриочаговую или внутричерепную инъекцию),

трансдермальное, местное, трансбуккальное, ректальное, вагинальное, назальное, офтальмическое, посредством ингаляции и имплантатов.

[0072] В данном документе предусмотрены способы лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

[0073] Также в данном документе предусмотрены комбинации для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены комбинации для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинации предусматривают антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

[0074] Доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, подлежащая введению субъекту, будет варьировать, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) субъекта.

[0075] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько доз антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг или 15 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько доз антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет 10 мг/кг.

[0076] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько фиксированных доз антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1025 мг, 1050 мг, 1075 мг, 1100 мг или 1120 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько фиксированных доз антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет 750 мг.

[0077] В конкретных вариантах осуществления субъекту с опухолью вводят антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент только один раз или в редких случаях, при этом субъект все равно получает благоприятный эффект. В других вариантах осуществления субъекту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами времени в зависимости от возраста, массы тела

субъекта, клинической оценки, опухолевой нагрузки и/или других факторов, в том числе по усмотрению лечащего врача.

[0078] В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В определенных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В определенных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение двухмесячного периода лечения, в течение четырехмесячного периода лечения или в течение шестимесячного или большего периода лечения.

[0079] В конкретных вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждую неделю, каждые две недели, каждые четыре недели, каждые шесть недель, каждые восемь недель, каждые десять недель или каждые двенадцать недель.

[0080] В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы, композиции и комбинации для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где тремелимуаб вводят субъекту в дозе 10 мг/кг каждые четыре недели на протяжении семи доз с последующим ведением субъекту тремелимуаба в дозе 10 мг/кг каждые двенадцать недель. В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы, композиции и комбинации для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где тремелимуаб вводят субъекту в дозе 750 мг каждые четыре недели на протяжении семи доз с последующим ведением субъекту тремелимуаба в дозе 750 мг каждые двенадцать недель.

[0081] Используемые в данном документе термины "совместно введенный", "в комбинации" или "комбинированная терапия" относятся к одновременному или последовательному введению нескольких соединений или средств. Первое соединение или средство можно вводить до введения второго соединения или средства, параллельно с таковым или после такового. Первое соединение или средство и второе соединение или средство можно вводить одновременно или последовательно в тот же день, или можно

вводить последовательно в пределах 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель или 1 месяца по отношению друг к другу. В некоторых вариантах осуществления соединения или средства вводят совместно в течение периода времени, в пределах которого каждое из соединений или средств оказывает по меньшей мере некоторый физиологический эффект и/или характеризуется остаточной эффективностью.

[0082] В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить в комбинации с антителом к PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом.

[0083] При комбинированной терапии доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента с антителом к PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) субъекта. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько доз антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в качественной комбинированной терапии, где доза составляет 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг или 5 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько фиксированных доз антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг или 500 мг.

[0084] При комбинированной терапии доза антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (массы тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) субъекта. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько доз антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве комбинированной терапии, где доза составляет 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 21 мг/кг, 22 мг/кг, 23 мг/кг, 24 мг/кг или 25 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят одну или несколько фиксированных доз антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет 1110 мг, 1125 мг, 1150 мг, 1175 мг, 1200 мг, 1225 мг, 1250 мг, 1275 мг, 1300 мг, 1325 мг, 1350 мг, 1375 мг, 1400 мг, 1425 мг, 1450 мг, 1475 мг, 1500 мг, 1525 мг, 1550 мг, 1575 мг или 1600 мг.

[0085] В конкретных вариантах осуществления субъекту с опухолью вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий

фрагмент, вводимые только один раз или в редких случаях, при этом субъект все равно получает благоприятный эффект. В дополнительных вариантах осуществления субъекту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами времени в зависимости от возраста, массы тела субъекта, клинической оценки, опухолевой нагрузки и/или других факторов, в том числе по усмотрению лечащего врача.

[0086] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к CTLA-4 или антигенсвязывающий фрагмент и антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к CTLA-4 или антигенсвязывающий фрагмент и антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или большего периода лечения.

[0087] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к CTLA-4 или антигенсвязывающий фрагмент и антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, каждые две недели, каждые четыре недели, каждые шесть недель, каждые восемь недель, каждые десять недель или каждые двенадцать недель.

[0088] В конкретных вариантах осуществления антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно, по отдельности или последовательно.

[0089] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к CTLA-4 или антигенсвязывающий фрагмент и антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, четыре раза с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

[0090] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к PD-L1 или его

антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или антигенсвязывающий фрагмент, на протяжении одной дозы с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

[0091] В конкретных вариантах осуществления вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой дурвалумаб, вводимый в дозе 20 мг/кг, и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой тремелидумаб, вводимый в дозе 1 мг/кг.

[0092] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой дурвалумаб, в дозе 1500 мг и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой тремелидумаб, в дозе 75 мг.

[0093] В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят средство комбинированной терапии, предусматривающее антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой дурвалумаб, в дозе 1500 мг и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой тремелидумаб, в дозе 300 мг.

[0094] В определенных вариантах осуществления комбинированное лечение дополнительно включает введение ингибитора тирозинкиназы (TKI) VEGFR, включающие без ограничения зив-афлиберцепт, бевацизумаб, разопаниб, сунитиниб, сорафениб, ленватиниб, кабозантиниб, регорафениб, понатиниб, рамуцирумаб и вандетаниб. В определенных вариантах осуществления комбинированное лечение дополнительно включает введение антитела к TIGIT, монализумаба, олеаноловой кислоты и/или олеклумаба.

[0095] Способы, композиции и комбинации, раскрытые в данном документе, могут быть дополнительно объединены с традиционными способами терапии рака, такими как мягкая трансартериальная эмболизация (ТАЕ), трансартериальная эмболизация с химиотерапией с использованием частиц, содержащих химиотерапевтическое средство или являющихся радиоактивными, лучевая терапия, термотерапия, хирургия (резекция опухоли) и ТАСЕ (трансартериальная химиоэмболизация), для лечения субъектов, страдающих от опухолей или у которых имеются раковые клетки. В конкретных вариантах осуществления способы, композиции и комбинации дополнительно предусматривают подвергание субъекта ТАСЕ.

[0096] Термины "фармацевтическая композиция" или "терапевтическая композиция", которые используются в данном документе, относятся к соединению или композиции, способным вызывать необходимый терапевтический эффект при правильном введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антитела по настоящему изобретению.

[0097] Используемые в данном документе термины "фармацевтически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемый носитель" относятся к одному или нескольким материалам состава, подходящим для осуществления или усиления доставки одного или нескольких антител по настоящему изобретению.

[0098] При применении для введения *in vivo* составы по настоящему изобретению должны быть стерильными. Составы по настоящему изобретению могут быть стерилизованы посредством различных способов стерилизации, включая, например, стерилизующую фильтрацию или облучение. В одном варианте осуществления состав подвергается стерилизации посредством фильтрации с применением предварительно стерилизованного фильтра с диаметром пор 0,22 микрона. Стерильные композиции для инъекций могут быть составлены согласно обычной фармацевтической практике, как описано в "Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

[0099] В некоторых вариантах осуществления антитела могут быть составлены для конкретных путей введения, таких как пероральное, назальное, легочное, местное (включая трансбуккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное и/или парентеральное введение. Используемые в данном документе термины "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" относятся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и предусматривают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию. Составы по настоящему изобретению, которые пригодны для местного или трансдермального введения, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Антитела и другие активные средства можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами,

буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться (см., например, патенты США №№ 7378110, 7258873 и 7135180; публикации заявок на патенты США №№ 2004/0042972 и 2004/0042971).

[00100] Составы могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены посредством любого способа, известного в области фармации. Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в составе по настоящему изобретению можно изменять таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения требуемого терапевтического ответа у конкретного субъекта, композиции и способа введения без проявления токсичности в отношении субъекта (например, "терапевтически эффективного количества"). Дозировки также можно вводить посредством непрерывной инфузии (например, с помощью насоса). Вводимая доза также может зависеть от пути введения. Например, для подкожного введения может требоваться более высокая дозировка, чем для внутривенного введения.

[00101] Без ограничения настоящего изобретения ряд вариантов осуществления настоящего изобретения описан в данном документе с целью иллюстрации.

[00102] Пункт 1. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 1 мг/кг до 10 мг/кг.

[00103] Пункт 2. Способ по пункту 1, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1 мг/кг.

[00104] Пункт 3. Способ по любому из пункта 1 или пункта 2, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 15 мг/кг до 25 мг/кг.

[00105] Пункт 4. Способ по любому из пунктов 1-3, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб.

[00106] Пункт 5. Способ по любому из пунктов 1-4, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.

[00107] Пункт 6. Способ по любому из пунктов 1-5, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели.

[00108] Пункт 7. Способ по пункту 6, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

[00109] Пункт 8. Способ по любому из пунктов 1-7, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно, по отдельности или последовательно.

[00110] Пункт 9. Способ по любому из пунктов 1-8, дополнительно включающий проведение трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

[00111] Пункт 10. Способ по любому из пунктов 1-9, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

[00112] Пункт 11. Способ по любому из пунктов 1-10, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб, вводимый в дозе 20 мг/кг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб, вводимый в дозе 1 мг/кг.

[00113] Пункт 12. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

[00114] Пункт 13. Способ по пункту 12, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 1000 мг до 1600 мг.

[00115] Пункт 14. Способ по пункту 12, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 75 мг.

[00116] Пункт 15. Способ по пункту 12, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 300 мг.

[00117] Пункт 16. Способ по любому из пунктов 12-15, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб.

[00118] Пункт 17. Способ по любому из пунктов 12-16, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.

[00119] Пункт 18. Способ по любому из пунктов 12-17, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели.

[00120] Пункт 19. Способ по пункту 18, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

[00121] Пункт 20. Способ по любому из пунктов 12-19, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий

фрагмент вводят на протяжении одной дозы с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

[00122] Пункт 21. Способ по любому из пунктов 12-20, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно, по отдельности или последовательно.

[00123] Пункт 22. Способ по любому из пунктов 12-21, дополнительно включающий проведение трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

[00124] Пункт 23. Способ по любому из пунктов 12-22, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

[00125] Пункт 24. Способ по любому из пунктов 12-23, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб, вводимый в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб, вводимый в дозе 75 мг.

[00126] Пункт 25. Способ по любому из пунктов 13-25, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб, вводимый в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб, вводимый в дозе 300 мг.

[00127] Пункт 26. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

[00128] Пункт 27. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

[00129] Пункт 28. Способ по пункту 26, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 10 мг/кг.

[00130] Пункт 29. Способ по пункту 27, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг.

[00131] Пункт 30. Способ по любому из пунктов 26-29, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб.

[00132] Пункт 31. Способ по любому из пунктов 26-30, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели.

[00133] Пункт 32. Способ по любому из пунктов 26-30, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые двенадцать недель.

[00134] Пункт 33. Способ по любому из пунктов 26-30, дополнительно включающий проведение трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

[00135] Пункт 34. Способ по любому из пунктов 28-33, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

[00136] Пункт 35. Способ по пункту 27, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб, вводимый в дозе 750 мг каждые четыре недели на протяжении семи доз с последующим введением тремелидумаба в дозе 750 мг каждые двенадцать недель.

[00137] Пункт 36. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает (i) терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 1 мг/кг до 10 мг/кг.

[00138] Пункт 37. Комбинация по пункту 36, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 1 мг/кг.

[00139] Пункт 38. Комбинация по любому из пункта 36 или пункта 37, где доза антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от 15 мг/кг до 25 мг/кг.

[00140] Пункт 39. Комбинация по любому из пунктов 36-38, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб.

[00141] Пункт 40. Комбинация по любому из пунктов 36-39, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.

[00142] Пункт 41. Комбинация по любому из пунктов 36-40, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели.

[00143] Пункт 42. Комбинация по пункту 41, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту каждые четыре недели.

[00144] Пункт 43. Комбинация по любому из пунктов 36-42, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту одновременно, по отдельности или последовательно.

[00145] Пункт 44. Комбинация по любому из пунктов 36-43, где комбинация дополнительно предусматривает подвергание субъекта трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

[00146] Пункт 45. Комбинация по любому из пунктов 36-44, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

[00147] Пункт 46. Комбинация по любому из пунктов 36-45, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб в дозе 20 мг/кг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб в дозе 1 мг/кг.

[00148] Пункт 47. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает (i) терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

[00149] Пункт 48. Комбинация по пункту 47, где доза антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от 1000 мг до 1600 мг.

[00150] Пункт 49. Комбинация по пункту 47, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 75 мг.

[00151] Пункт 50. Комбинация по пункту 47, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 300 мг.

[00152] Пункт 51. Комбинация по любому из пунктов 47-50, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб.

[00153] Пункт 52. Комбинация по любому из пунктов 47-51, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.

[00154] Пункт 53. Комбинация по любому из пунктов 47-52, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели.

[00155] Пункт 54. Комбинация по пункту 53, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту каждые четыре недели.

[00156] Пункт 55. Комбинация по любому из пунктов 47-54, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту на протяжении одной дозы с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту каждые четыре недели.

[00157] Пункт 56. Комбинация по любому из пунктов 47-55, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту одновременно, по отдельности или последовательно.

[00158] Пункт 57. Комбинация по любому из пунктов 47-56, где комбинация дополнительно предусматривает подвергание субъекта трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ).

[00159] Пункт 58. Комбинация по любому из пунктов 47-57, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

[00160] Пункт 59. Комбинация по любому из пунктов 47-58, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб в дозе 75 мг.

[00161] Пункт 60. Комбинация по любому из пунктов 48-59, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб в дозе 300 мг.

[00162] Пункт 61. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

[00163] Пункт 62. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

[00164] Пункт 63. Комбинация по пункту 61, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 10 мг/кг.

[00165] Пункт 64. Комбинация по пункту 62, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 750 мг.

[00166] Пункт 65. Комбинация по любому из пунктов 61-64, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб.

[00167] Пункт 66. Комбинация по любому из пунктов 61-65, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели.

[00168] Пункт 67. Комбинация по любому из пунктов 61-65, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые двенадцать недель.

[00169] Пункт 68. Комбинация по любому из пунктов 61-65, где комбинация дополнительно предусматривает подвергание субъекта трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ).

[00170] Пункт 69. Комбинация по любому из пунктов 63-68, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

[00171] Пункт 70. Комбинация по пункту 62, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимуаб, вводимый субъекту в дозе 750 мг каждые четыре недели на протяжении семи доз с последующим ведением субъекту тремелимуаба в дозе 750 мг каждые двенадцать недель.

ПРИМЕРЫ

[00172] Следующие примеры являются иллюстративными для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и различных вариантов их применения. Они изложены исключительно в пояснительных целях и не должны истолковываться как каким-либо образом ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1. Дурвалумаб, вводимый в виде монотерапии, или дурвалумаб в комбинации с тремелимуабом у субъектов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой

[00173] Исследование, раскрытое ниже, представляет собой многоцентровое открытое стратифицированное исследование, разработанное для оценки безопасности, переносимости и клинической активности дурвалумаба, вводимого в виде монотерапии, и дурвалумаба в комбинации с тремелимуабом у субъектов с распространенной НСС (идентификационный номер на сайте clinicaltrials.gov NCT03298451; HIMALAYA).

[00174] Субъектами являлись мужчины или женщины возрастом, составляющим 18 лет или больше (все страны, кроме Японии) или составляющим 20 лет или больше (только Япония), с диагнозом распространенная НСС, подтвержденным патологически или с помощью неинвазивных способов визуализации, и сохраненной функцией печени (класс А по шкале Чайлд-Пью). Субъекты ранее не подвергались иммунотерапии и у них имело место прогрессирование на фоне лечения сорафенибом или другим TKI VEGFR, или они характеризовались непереносимостью таковых, или они отказались от лечения ими.

[00175] На фиг. 1 показана общая схема введения доз в рамках исследования. На фигуре 2 показаны группы, участвующие в исследовании, которые будут подробно описаны ниже. Пациенты получали лечение дурвалумабом или тремелимуабом в виде монотерапии или в комбинации и для них назначали режимы введения доз, которые были либо основаны на массе тела, либо предусматривали фиксированные дозы, в зависимости от того, когда они были включены в исследование.

Часть 1А. Вводный период для оценки безопасности с использованием комбинированной терапии дурвалумабом и тремелимуабом

[00176] Как показано на фигуре 1, неинфицированных или HCV+ субъектов с распространенной НСС включали в часть 1А стадии 1 для участия во вводимом периоде для оценки безопасности с применением интервального подхода, основанного на оценке риска. Субъектам вводили дурвалумаб в количестве 20 мг/кг и тремелимуаб в количестве 1 мг/кг в качестве комбинированной терапии каждые 4 недели (Q4W) на протяжении 4 доз с последующим введением дурвалумаба в количестве 20 мг/кг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения прогрессирования заболевания (PD) или соответствия любым другим критериям прекращения терапии.

[00177] На стадии 2 включение дополнительных HCV+ субъектов с распространенной НСС начинали после того, как первые субъекты на стадии 1 находились под наблюдением в течение по меньшей мере 4 недель. Субъектам вводили дурвалумаб в количестве 20 мг/кг и тремелимуаб в количестве 1 мг/кг в качестве комбинированной терапии Q4W на протяжении 4 доз с последующим введением дурвалумаба в количестве 20 мг/кг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии.

Часть 1В. Когорта гейтирования по эффективности для комбинированной терапии дурвалумабом и тремелимуабом

[00178] Ранее не подвергавшихся иммунотерапии субъектов с распространенной НСС, у которых имело место прогрессирование на фоне терапии на основе сорафениба, которые характеризовались ее непереносимостью или которые отказались от ее прохождения, включали в часть 1В для гейтирования по эффективности. Субъектов (неинфицированных, инфицированных HBV или инфицированных HCV) включали в когорту гейтирования по эффективности, чтобы определить, достаточно ли имелось доказательств клинической активности для начала включения в часть 2. Субъектам вводили дурвалумаб в количестве 20 мг/кг и тремелимуаб в количестве 1 мг/кг в качестве комбинированной терапии Q4W на протяжении 4 доз с последующим введением дурвалумаба в количестве 20 мг/кг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии. Первую монотерапевтическую дозу дурвалумаба в количестве 20 мг/кг Q4W назначали через 4 недели после последней дозы дурвалумаба и тремелимуаба в качестве комбинированной терапии (см. фигуру 2).

Часть 2А. Рандомизированные группы для оценивания комбинированной терапии дурвалумабом и тремелимумабом, монотерапии дурвалумабом и монотерапии тремелимумабом

[00179] Как показано на фигуре 1, ранее не подвергавшихся иммунотерапии субъектов с распространенной НСС, у которых имело место прогрессирование на фоне терапии на основе сорафениба, которые характеризовались ее непереносимостью или которые отказались от ее прохождения, стратифицировали на основе вирусного статуса (неинфицированные, инфицированные HCV или инфицированные HBV) и экспрессии PD-L1 (положительные, отрицательные или не поддающиеся оценке) в рамках части 2А для оценки дурвалумаба и тремелимумаба в виде монотерапии или в комбинации. Субъектов рандомизировали 1:1:1 в пределах каждой страты с включением в 1 из 3 групп лечения с приблизительно 36 субъектами (приблизительно 12 субъектов/тип вирусного статуса) на каждую группу лечения (см. фигуру 2):

- Группа А: дурвалумаб в количестве 20 мг/кг и тремелимумаб в количестве 1 мг/кг в качестве комбинированной терапии Q4W на протяжении 4 доз с последующим введением дурвалумаба в количестве 20 мг/кг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии. Первую монотерапевтическую дозу дурвалумаба в количестве 20 мг/кг Q4W назначали через 4 недели после последней дозы дурвалумаба и тремелимумаба в качестве комбинированной терапии.
- Группа В: дурвалумаб в количестве 20 мг/кг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии.
- Группа С: тремелимумаб в количестве 10 мг/кг в качестве монотерапии Q4W на протяжении 7 доз, а затем каждые 12 недель (Q12W) до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии.

[00180] Всех субъектов в части 1А, части 1В и части 2А оценивали в отношении эффективности, а статусы их заболевания главным образом анализировали в соответствии с RECIST версии 1.1. За всеми субъектами до конца исследования вели наблюдение в отношении выживаемости.

Часть 2В. Вводный период для оценки безопасности дополнительного режима лечения с применением комбинированной терапии дурвалумабом и тремелимумабом

[00181] Как показано на фигуре 1, ранее не подвергавшихся иммунотерапии субъектов с распространенной НСС, у которых имело место прогрессирование на фоне терапии на основе сорафениба, которые характеризовались ее непереносимостью или которые отказались от ее прохождения, включали в часть 2В вводного периода для оценки безопасности. Десять субъектов включали в группу D, в которой оценивали однократную более высокую дозу тремелидумаба в комбинации с дурвалумабом.

- Группа D: дурвалумаб в количестве 1500 мг и тремелидумаб в количестве 300 мг в качестве комбинированной терапии на протяжении 1 дозы, а затем дурвалумаб в количестве 1500 мг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии. Первую монотерапевтическую дозу дурвалумаба в количестве 1500 мг Q4W назначали через 4 недели после последней дозы дурвалумаба и тремелидумаба в качестве комбинированной терапии.

[00182] Оценку безопасности выполняли после того, как 6 субъектов, подлежащих оценке в отношении безопасности, завершали 4 недели последующего наблюдения. Субъекта, подлежащего оценке в отношении безопасности, определяли как субъекта, который получал по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства и завершал по меньшей мере 4 недели последующего наблюдения или прекращал лечение до завершения 4 недель последующего наблюдения ввиду нежелательного явления.

Часть 3. Рандомизированные группы для оценивания комбинированной терапии дурвалумабом и тремелидумабом, монотерапии дурвалумабом и монотерапии тремелидумабом

[00183] Как показано на фигуре 1, ранее не подвергавшихся иммунотерапии субъектов с распространенной НСС, у которых имело место прогрессирование на фоне приема сорафениба или другого одобренного средства терапии на основе TKI VEGFR, которые характеризовались их непереносимостью или которые отказались от их приема, стратифицировали на основе вирусного статуса (неинфицированные, инфицированные HCV или инфицированные HBV) и лечения сорафенибом/TKI VEGFR в части 3 (отказавшиеся от сорафениба/TKI VEGFR по сравнению с остальными). Субъектов рандомизировали в соотношении 2:1:2 с включением в 1 из 3 групп лечения:

- Группа A: дурвалумаб в количестве 1500 мг и тремелидумаб в количестве 75 мг в качестве комбинированной терапии Q4W на протяжении 4 доз, а затем дурвалумаб в количестве 1500 мг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения

PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии. Первую монотерапевтическую дозу дурвалумаба в количестве 1500 мг Q4W назначали через 4 недели после последней дозы дурвалумаба и тремелидумаба в качестве комбинированной терапии.

- Группа В: дурвалумаб в количестве 1500 мг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии.
- Группа С: тремелидумаб в количестве 750 мг в качестве монотерапии Q4W на протяжении 7 доз, а затем Q12W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии.
- Группа D: дурвалумаб в количестве 1500 мг и тремелидумаб в количестве 300 мг в качестве комбинированной терапии на протяжении 1 дозы, а затем дурвалумаб в количестве 1500 мг в качестве монотерапии Q4W до подтверждения PD или соответствия любым другим критериям прекращения терапии. Первую монотерапевтическую дозу дурвалумаба в количестве 1500 мг Q4W назначали через 4 недели после последней дозы дурвалумаба и тремелидумаба в качестве комбинированной терапии.

[00184] Всех субъектов в части 3 оценивали в отношении безопасности и эффективности, а статусы их заболевания главным образом анализировали в соответствии с RECIST версии 1.1.

[00185] Первичный анализ всех конечных точек, связанных с оценкой опухоли, был основан на процедурах оценки посредством BICR в соответствии с RECIST версии 1.1.

[00186] Результаты оценки целевых очагов классифицировали следующим образом:

- **Полный ответ** - исчезновение всех целевых очагов. Любые патологические лимфатические узлы (либо целевые, либо нецелевые) должны демонстрировать снижение по короткой оси до менее чем 10 мм (сумма не может равняться "0", если присутствуют целевые узлы).
- **Частичный ответ** - снижение на по меньшей мере 30% суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне.
- **Прогрессирующее заболевание** - увеличение на по меньшей мере 20% суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон наименьшую сумму в исследовании (она включает сумму на исходном уровне, если таковая является наименьшей в исследовании). В дополнение к относительному увеличению на 20% сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение на по меньшей мере

5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых очагов может считаться прогрессированием).

- **Стабильное заболевание** - не наблюдается ни достаточного сокращения, чтобы соответствовать PR, ни достаточного увеличения, чтобы соответствовать PD, при этом эталоном считается наименьшая сумма диаметров в исследовании.

[00187] Результаты оценки нецелевых очагов классифицировали следующим образом:

- **Полный ответ** - исчезновение всех нецелевых очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологического размера (менее 10 мм по короткой оси).
- **Неполный ответ/непрогрессирующее заболевание** - сохранение 1 или более нецелевых очагов и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов.
- **Прогрессирующее заболевание** - однозначное прогрессирование существующих нецелевых очагов определяют как такой общий уровень значительного ухудшения при нецелевом заболевании, что даже при наличии SD или PR при целевом заболевании общая опухолевая нагрузка повышается в достаточной степени, чтобы обусловить необходимость прекращения терапии. При отсутствии поддающегося измерению заболевания изменение в течении не поддающегося измерению заболевания является сравнимым по величине с повышением, которое бы потребовалось для присвоения статуса PD в случае поддающегося измерению заболевания. Примеры включают увеличение плеврального выпота от "следового" до "обширного", увеличение выраженности лимфангитического заболевания от локализованного до распространенного.

Пример 2. Рандомизированное открытое многоцентровое клиническое исследование дурвалумаба и тремелидумаба в качестве средства лечения первой линии у пациентов с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой

[00188] Исследование, раскрытое ниже, представляет собой рандомизированное открытое многоцентровое глобальное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности монотерапии дурвалумабом и комбинированной терапии дурвалумабом плюс тремелидумаб по сравнению с сорафенибом при лечении ранее не получавших ингибиторы иммунных контрольных точек пациентов с НСС, у которых

имело место прогрессирование на фоне приема сорафениба, которые характеризовались его непереносимостью или которые отказались от его приема. В соответствии с вышеизложенным раскрытием в данном исследовании использовали режим введения фиксированных доз, предусматривающий 1500 мг (приблизительно эквивалентно 20 мг/кг) дурвалумаба плюс 300 мг (эквивалентно 4 мг/кг) тремелидумаба.

[00189] В исследуемую популяцию включали пациентов возрастом 18 лет и старше с распространенной НСС, раком печени стадии В (не подходящим для локорегиональной терапии) или стадии С по классификации Барселонской клиники и заболеванием печени класса А по классификации Чайлда-Пью. Пациенты не должны были получать предшествующую системную терапию по поводу НСС. Пациентов стратифицировали по макрососудистой инвазии (имеется или отсутствует), этиологии заболевания печени (вирус гепатита В [подтвержденный HBV] по сравнению с вирусом гепатита С [подтвержденный HCV] по сравнению с остальным) и общему состоянию (Восточная кооперативная онкологическая группа [ECOG], 0 или 1).

[00190] *Способы*

[00191] Всего включали 332 пациента (T300 + D, n = 75; дурвалумаб, n = 104; тремелидумаб, n = 69; T75 + D, n = 84). Пациентов рандомизировали в равном соотношении с включением в группы, получавшие лечение дурвалумабом в количестве 1500 мг в качестве монотерапии (D), тремелидумабом 750 мг в качестве монотерапии (T), комбинированной терапией с помощью дурвалумаба в количестве 1500 мг плюс тремелидумаб в количестве 75 мг × 4 дозы (T75 + D) с последующим получением дурвалумаба Q4W, комбинированной терапии с помощью дурвалумаба в количестве 1500 мг плюс тремелидумаб в количестве 300 мг × 1 доза (T300 + D) с последующим получением дурвалумаба Q4W. После прекращения дальнейшего включения в группу, получавшую T75 + D, пациентов рандомизировали в равном соотношении с включением в группы, получавшие лечение с помощью D, T300 + D и сорафениба. Дурвалумаб и тремелидумаб вводили путем внутривенной (IV) инфузии каждые 4 недели (Q4W). Сорафениб вводили перорально BID (см. фигуры 3 и 4).

[00192] Тремелидумаб в количестве 750 мг в качестве монотерапии

[00193] Тремелидумаб в количестве 750 мг вводили IV путем инфузии Q4W, начиная с недели 0, на протяжении семи доз, а затем Q12W до подтверждения PD, неприемлемой токсичности или соответствия какому-либо критерию прекращения терапии.

(Примечание: если масса тела пациента снижалась до величины, составляющей 30 кг или меньше, то пациенту вводили основанные на массе тела дозы тремелидумаба в количестве

10 мг/кг Q4W до тех пор, пока масса тела не повышалась до более чем 30 кг, после чего пациент получал фиксированную дозу тремелидумаба в количестве 750 мг Q4W).

[00194] Дурвалумаб в количестве 1500 мг в качестве монотерапии

- Дурвалумаб в количестве 1500 мг вводили IV путем инфузии Q4W, начиная с недели 0, до подтверждения PD, неприемлемой токсичности или соответствия какому-либо критерию прекращения терапии. (Примечание: если масса тела пациента снижалась до величины, составляющей 30 кг или меньше, то пациенту вводили основанные на массе тела дозы дурвалумаба в количестве 20 мг/кг Q4W до тех пор, пока масса тела не повышалась до более чем 30 кг, после чего пациент получал фиксированную дозу дурвалумаба в количестве 1500 мг Q4W.)

[00195] Дурвалумаб в количестве 1500 мг плюс тремелидумаб в количестве 75 мг × 4 дозы в качестве комбинированной терапии (группа B)

- Дурвалумаб в количестве 1500 мг плюс тремелидумаб в количестве 75 мг × 4 дозы, начиная с недели 0, затем дурвалумаб в количестве 1500 мг в качестве монотерапии Q4W, начиная через 4 недели после последней инфузии средства комбинированной терапии, до подтверждения PD, неприемлемой токсичности или соответствия каким-либо критериям прекращения терапии. (Примечание: если масса тела пациента снижалась до 30 кг или ниже (составляла 30 кг или меньше), то пациенту вводили основанные на массе тела дозы дурвалумаба в количестве 20 мг/кг Q4W и тремелидумаба в количестве 1 мг/кг Q4W до тех пор, пока масса тела не повышалась до более чем 30 кг, после чего пациент получал изначально назначенную фиксированную дозу дурвалумаба в количестве 1500 мг Q4W с тремелидумабом в количестве 75 мг Q4W или без такового.)

[00196] Дурвалумаб в количестве 1500 мг плюс тремелидумаб в количестве 300 мг × 1 доза в качестве комбинированной терапии (группа C)

- Дурвалумаб в количестве 1500 мг плюс тремелидумаб в количестве 300 мг на протяжении 1 дозы, начиная с недели 0, затем дурвалумаб в количестве 1500 мг в качестве монотерапии Q4W, начиная через 4 недели после первой и последней инфузии средства комбинированной терапии, до подтверждения PD, неприемлемой токсичности или соответствия каким-либо критериям прекращения терапии. (Примечание: если масса тела пациента снижалась до 30 кг или ниже (составляла 30 кг или меньше), то пациенту вводили основанные на массе тела дозы дурвалумаба в количестве 20 мг/кг Q4W и тремелидумаба в количестве 4 мг/кг на протяжении 1 дозы до тех пор, пока масса тела не повышалась до величины, превышающей 30 кг (более 30 кг), после чего пациент получал изначально

фиксированную дозу дурвалумаба в количестве 1500 мг Q4W с тремелимумабом в количестве 300 мг или без такового.)

[00197] Терапия сорафенибом в количестве 400 мг BID (группа D)

- Сорафениб в количестве 400 мг (2×200 -мг таблетки), вводимый перорально BID до подтверждения PD, неприемлемой токсичности или соответствия каким-либо критериям прекращения терапии.

[00198] *Результаты*

[00199] Не выявляли каких-либо новых сигналов безопасности, выходящих за рамки установленного профиля безопасности для каждого средства, представленного отдельно или в комбинации. Как показано на фигурах 5 и 6, пациенты в группе, получавшей T300 + D, характеризовались самой высокой подтвержденной ORR (24%) и самой продолжительной OS (18,73 (10,78-27,27) месяца). Медианное значение PFS (95% CI) составляло 2,17 (1,91-5,42) месяца (T300 + D), 2,07 (1,84-2,83) (дурвалумаб), 2,69 (1,87-5,29) (тремелимумаб) и 1,87 (1,77-2,53) (T75 + D) (фигура 11). Во всех группах в случае T300 + D обеспечивался наилучший профиль соотношения пользы и риска по сравнению с другими режимами ICI. Более того, эти ответы наблюдали независимо от уровня экспрессии PD-L1 или вирусного статуса (см. фигуру 7). На фигуре 8 описаны вторичные конечные точки эффективности для исследования.

[00200] Кроме того, анализ фармакодинамических биомаркеров показал, что у пациентов с общим ответом наблюдали высокое число цитотоксических клеток ($CD8^+$), что свидетельствует о том, что использование T300 + D способствовало резкой экспансии $CD8^+$ лимфоцитов, связанной с ответом. Это обеспечило уникальный пролиферативный профиль для Т-клеток, что свидетельствует об аддитивной биологической активности комбинации. В частности, квадратичный дискриминантный анализ 26 значений для популяции лимфоцитов в день 15 показал, что пациенты были максимально разграничены по двум дискретным комбинациям популяций лимфоцитов (canon-1 и canon-2), которые были ассоциированы с $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетками, соответственно. Пациенты, получавшие T300 + D, демонстрировали самые высокие показатели для canon-2 (фигура 9A). Линейный регрессионный анализ показал, что canon-2 преимущественно была ассоциирована со случаями увеличения $Ki67^+$ подгруппы $CD8^+$ Т-клеток (фигура 12). Ответ был ассоциирован с экспансией этих $CD8^+Ki67^+$ лимфоцитов, происходящей в начале лечения (день 15). Самые высокие медианные значения числа клеток наблюдали в случае T300 + D (фигуры 9B и 13), что согласуется с наблюдением того, что в случае T300 + D обеспечивалась самая высокая ORR.

[00201] Молекулярный анализ рецепторов Т-клеток (TCR) периферической крови в день 29 во время первого цикла введения доз Q4W продемонстрировал, что повышение медианного значения клональной экспансии Т-клеток в день 29, по-видимому, зависело от дозы Т, без значимой разницы между группами, получавшими D и T75 + D. Не наблюдали значимых различий в исходных значениях насыщенности или клональности по Симпсону для Т-клеток в разных группах (фигура 14). Более значительная клональная экспансия Т-клеток была ассоциирована с ответом и, по-видимому, была обусловлена более высокими дозами Т. В частности, во всех группах у отвечающих на лечение пациентов в день 29 наблюдали более высокое медианное число подвергшихся экспансии клонов Т-клеток, чем у не отвечающих на лечение пациентов (77,5 по сравнению с 40). У отвечающих на лечение пациентов, получавших терапию с помощью T300D, наблюдали значительно более высокую клональную экспансию по сравнению с не отвечающими на лечение пациентами. Эту тенденцию не наблюдали при использовании D в качестве монотерапии или комбинации, предусматривающей Т в более низкой дозе (T75 + D) (фигура 15). Кроме того, более высокая клональная экспансия Т-клеток была ассоциирована с лучшей OS и наблюдалась в группах, получавших комбинацию D + Т (фигура 16).

Таблица 1. Подлежащие оценке выборки, клональность применительно к TCR и клинические исходы

	T300 + D (n = 75)	D (n = 104)	T (n = 69)	T75 + D (n = 84)
Парные выборки, определенные с использованием immunoSeq, n				
Доза Т до дня 29, мг	30	31	17	26
ORR, %	24,0	10,6	7,2	9,5
Медианное значение (95% CI) OS, мес.	18,7 (10,8–27,3)	13,6 (8,7– 17,6)	15,1 (11,3– 20,5)	11,3 (8,4– 15,0)
Медианное значение для повергнувшихся экспансии клонов Т-клеток в день 29, n	56 (36, 84)	32 (13, 46)	100 (50, 160)	36 (22, 70)

[00202] Наконец, разрабатывали модель зависимости ответа от воздействия для описания взаимосвязи между воздействием тремелидумабом и пролиферирующими CD8+ Ki67+ Т-клетками у пациентов с uHCC. Взаимосвязь между остаточной концентрацией тремелидумаба после первой дозы (C_{min}) и максимальным изменением от исходного уровня (CFB) для значений числа CD8+ Ki67+ Т-клеток оценивали с помощью линейных и нелинейных регрессионных моделей. Ковариативные эффекты оценивали на основании модели со свободным коэффициентом и эффекта лекарственного средства (E_{max}) с использованием пошагового поиска. Взаимосвязь между CFB для числа CD8+ Ki67+ Т-клеток и остаточной концентрацией тремелидумаба лучше всего описывалась моделью E_{max} . Единственным статистически значимым и хорошо оцененным ковариативным эффектом был исходный уровень для числа CD8+ Ki67+ Т-клеток при E_{max} . Максимальный эффект был более высоким у пациентов с более низкими значениями числа CD8+ Ki67+ Т-клеток на исходном уровне и более низким у пациентов с более высокими значениями числа CD8+ Ki67+ Т-клеток на исходном уровне. При 10-м, медианном и 90-м процентилях исходного уровня для CD8+ (3, 9 и 25 клеток/мл) максимальный эффект предусматривал изменение на 593%, 341% и 77,9% по сравнению с исходным уровнем соответственно. Расчетная полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) составляла 5,24 мкг/мл, что значительно ниже медианного значения C_{min} для 300 мг тремелидумаба, составляющего 12,9 мкг/мл. Анализ зависимости ответа от воздействия позволяет предположить, что взаимосвязи в отношении насыщаемости, наблюдаемые для пролиферирующих CD8+Ki67+ Т-клеток, характеризуются близкими к E_{max} показателями для режима, предусматривающего T300 + D.

[00203] Описанные выше результаты показывают, что однократная усиленная начальная доза тремелидумаба в сочетании с ежемесячным введением дурвалумаба приводила к клинически значимым результатам в популяциях пациентов с HCC.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту
 - (i) терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и
 - (ii) антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 1 мг/кг до 10 мг/кг.
2. Способ по п. 1, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1 мг/кг.
3. Способ по любому из п. 1 или п. 2, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 15 мг/кг до 25 мг/кг.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелиумаб.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели.
7. Способ по п. 6, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.
8. Способ по любому из пп. 1-7, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно, по отдельности или последовательно.
9. Способ по любому из пп. 1-8, дополнительно включающий проведение трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

10. Способ по любому из пп. 1-9, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

11. Способ по любому из пп. 1-10, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб, вводимый в дозе 20 мг/кг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб, вводимый в дозе 1 мг/кг.

12. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту

(i) терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и

(ii) антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

13. Способ по п. 12, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 1000 мг до 1600 мг.

14. Способ по п. 12, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 75 мг.

15. Способ по п. 12, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 300 мг.

16. Способ по любому из пп. 12-15, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб.

17. Способ по любому из пп. 12-16, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.

18. Способ по любому из пп. 12-17, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели.

19. Способ по п. 18, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

20. Способ по любому из пп. 12-19, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят на протяжении одной дозы с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента каждые четыре недели.

21. Способ по любому из пп. 12-20, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно, по отдельности или последовательно.

22. Способ по любому из пп. 12-21, дополнительно включающий проведение трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

23. Способ по любому из пп. 12-22, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

24. Способ по любому из пп. 12-23, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб, вводимый в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб, вводимый в дозе 75 мг.

25. Способ по любому из пп. 13-25, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб, вводимый в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб, вводимый в дозе 300 мг.

26. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

27. Способ лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

28. Способ по п. 26, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 10 мг/кг.

29. Способ по п. 27, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг.

30. Способ по любому из пп. 26-29, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимуаб.

31. Способ по любому из пп. 26-30, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели.

32. Способ по любому из пп. 26-30, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые двенадцать недель.

33. Способ по любому из пп. 26-30, дополнительно включающий проведение трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

34. Способ по любому из пп. 28-33, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

35. Способ по п. 27, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимуаб, вводимый в дозе 750 мг каждые четыре недели на протяжении семи доз с последующим введением тремелимуаба в дозе 750 мг каждые двенадцать недель.

36. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает

(i) терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и

(ii) антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 1 мг/кг до 10 мг/кг.

37. Комбинация по п. 36, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 1 мг/кг.

38. Комбинация по любому из п. 36 или п. 37, где доза антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от 15 мг/кг до 25 мг/кг.

39. Комбинация по любому из пп. 36-38, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб.

40. Комбинация по любому из пп. 36-39, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.

41. Комбинация по любому из пп. 36-40, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели.

42. Комбинация по п. 41, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту каждые четыре недели.

43. Комбинация по любому из пп. 36-42, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту одновременно, по отдельности или последовательно.

44. Комбинация по любому из пп. 36-43, где комбинация дополнительно предусматривает подвергание субъекта трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ).

45. Комбинация по любому из пп. 36-44, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

46. Комбинация по любому из пп. 36-45, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб в дозе 20 мг/кг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб в дозе 1 мг/кг.

47. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает

- (i) терапевтически эффективное количество антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента и
- (ii) антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в фиксированной дозе от 75 мг до 1120 мг.

48. Комбинация по п. 47, где доза антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от 1000 мг до 1600 мг.

49. Комбинация по п. 47, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 75 мг.

50. Комбинация по п. 47, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 300 мг.

51. Комбинация по любому из пп. 47-50, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелидумаб.

52. Комбинация по любому из пп. 47-51, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб.

53. Комбинация по любому из пп. 47-52, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели.

54. Комбинация по п. 53, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели на протяжении четырех доз с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту каждые четыре недели.

55. Комбинация по любому из пп. 47-54, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту на протяжении одной дозы с последующим введением антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту каждые четыре недели.

56. Комбинация по любому из пп. 47-55, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту одновременно, по отдельности или последовательно.

57. Комбинация по любому из пп. 47-56, где комбинация дополнительно предусматривает подвергание субъекта трансартериальной химиоэмболизации (TACE).

58. Комбинация по любому из пп. 47-57, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

59. Комбинация по любому из пп. 47-58, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб в дозе 75 мг.

60. Комбинация по любому из пп. 48-59, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой дурвалумаб в дозе 1500 мг, а антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб в дозе 300 мг.

61. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 5 мг/кг до 15 мг/кг.

62. Комбинация для лечения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинация предусматривает антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент в фиксированной дозе от 650 мг до 850 мг.

63. Комбинация по п. 61, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 10 мг/кг.

64. Комбинация по п. 62, где доза антитела к CTLA-4 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 750 мг.

65. Комбинация по любому из пп. 61-64, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб.

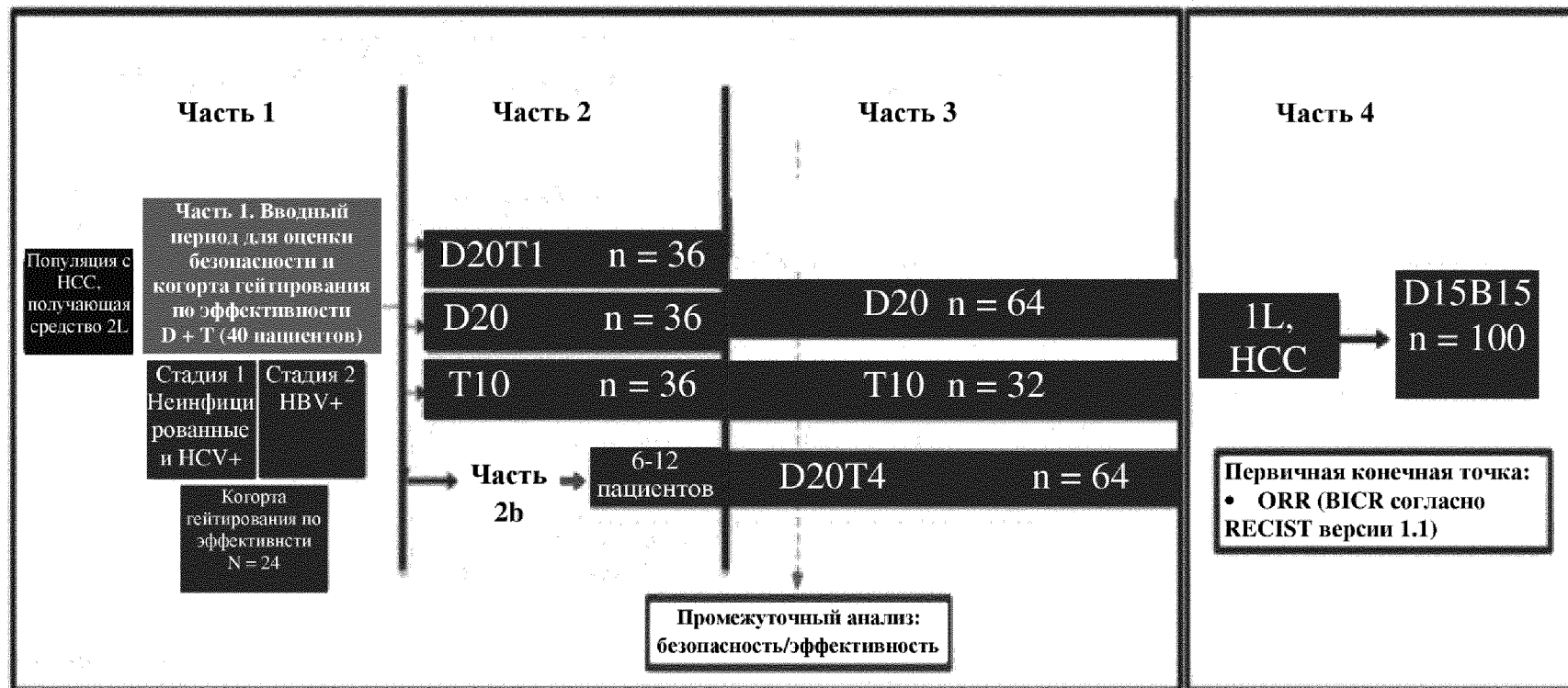
66. Комбинация по любому из пп. 61-65, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые четыре недели.

67. Комбинация по любому из пп. 61-65, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся субъекту каждые двенадцать недель.

68. Комбинация по любому из пп. 61-65, где комбинация дополнительно предусматривает подвержение субъекта трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ).

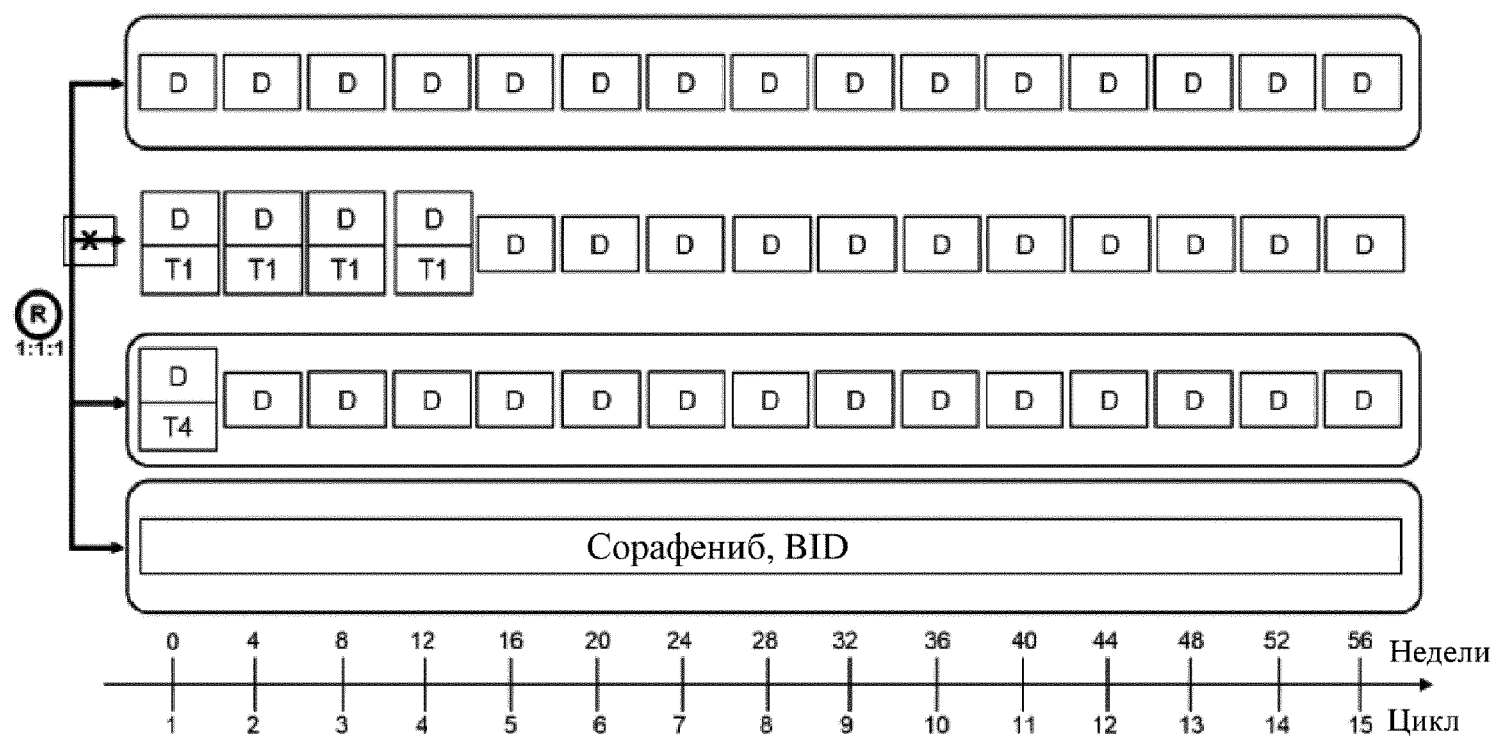
69. Комбинация по любому из пп. 63-68, где опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС).

70. Комбинация по п. 62, где антитело к CTLA-4 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой тремелимумаб, вводимый субъекту в дозе 750 мг каждые четыре недели на протяжении семи доз с последующим ведением субъекту тремелимумаба в дозе 750 мг каждые двенадцать недель.

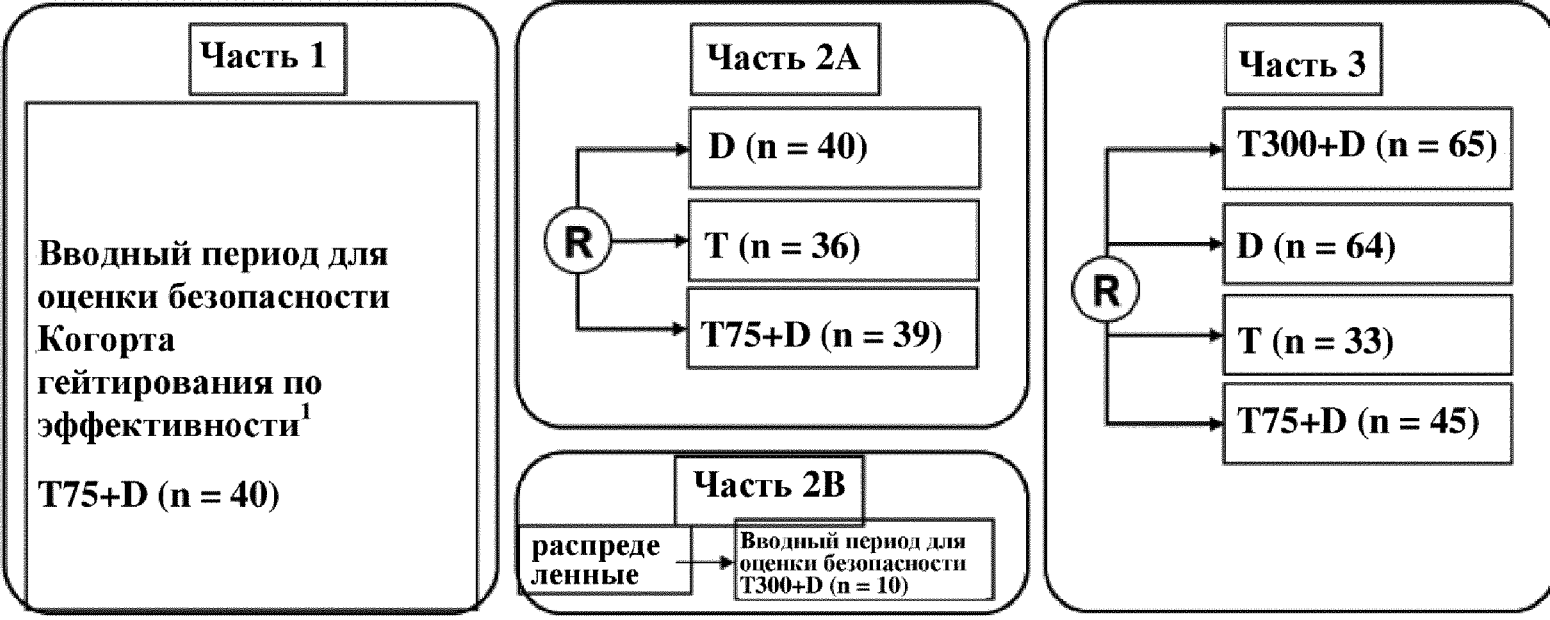


ФИГУРА 1

D15B15 = дурвалумаб 15 мг/кг (1120) , + бевацизумаб 15 мг/кг Q3W
D20T1 = дурвалумаб 1500 мг Q4W + тремелидумаб 75 мг x 4 дозы
D20T4 = дурвалумаб 1500 мг Q4W + тремелидумаб 300 мг x 1 доза
D20 = монотерапия в виде дурвалумаба 1500 мг Q4W
T10 = монотерапия в виде тремелидумаба 750 мг Q4W

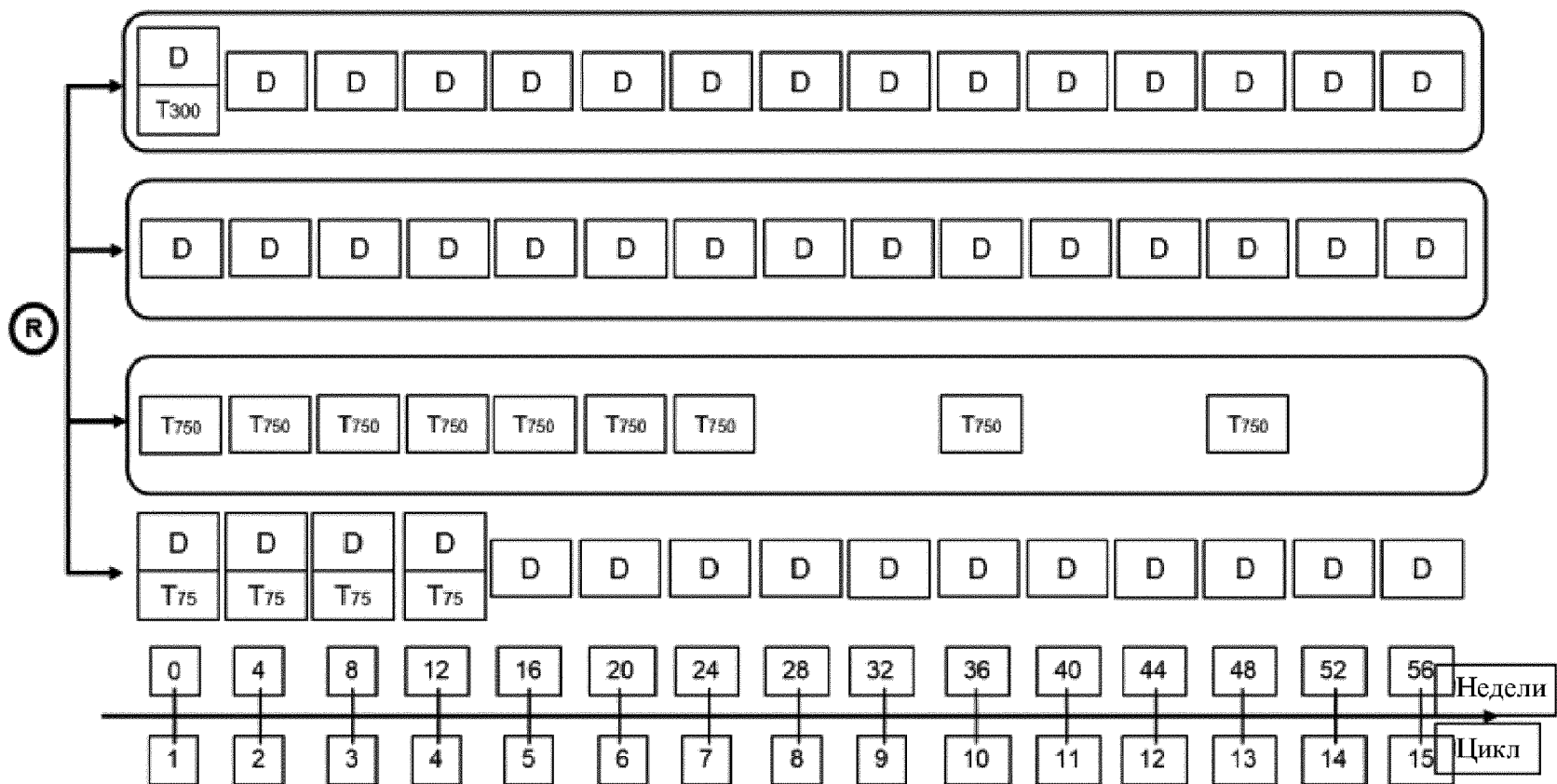


ФИГУРА 2

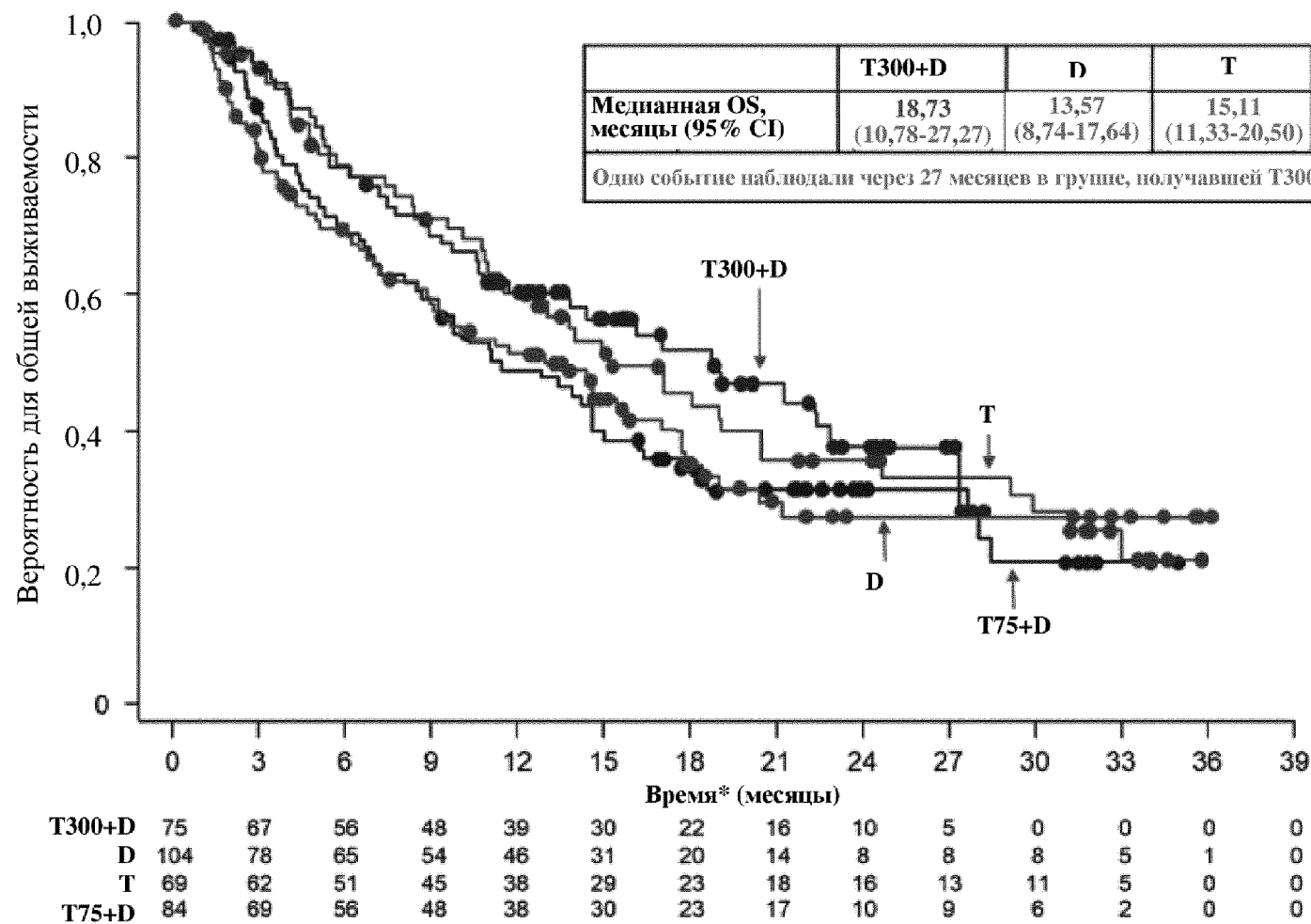


Средства лечения и режимы

- T300+D** тремелиумаб 300 мг x 1 доза + дурвалумаб 1500 мг Q4W
- D** дурвалумаб 1500 мг Q4W
- T** монотерапия в виде тремелиумаба 750 мг Q4W x 7 доз, Q12W впоследствии
- T75+D** тремелиумаб 75 мг x 4 дозы + дурвалумаб 1500 мг Q4W



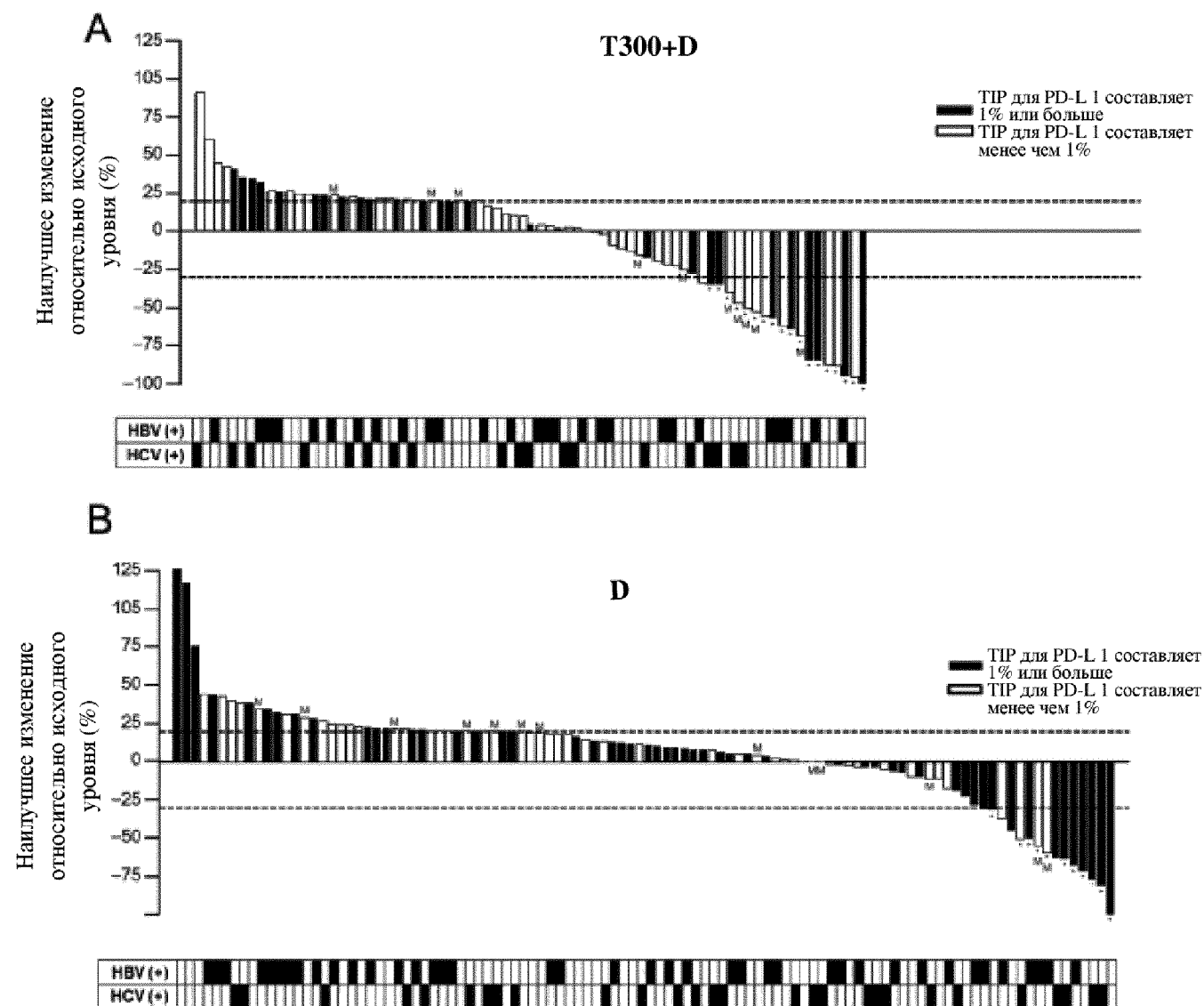
ФИГУРА 4



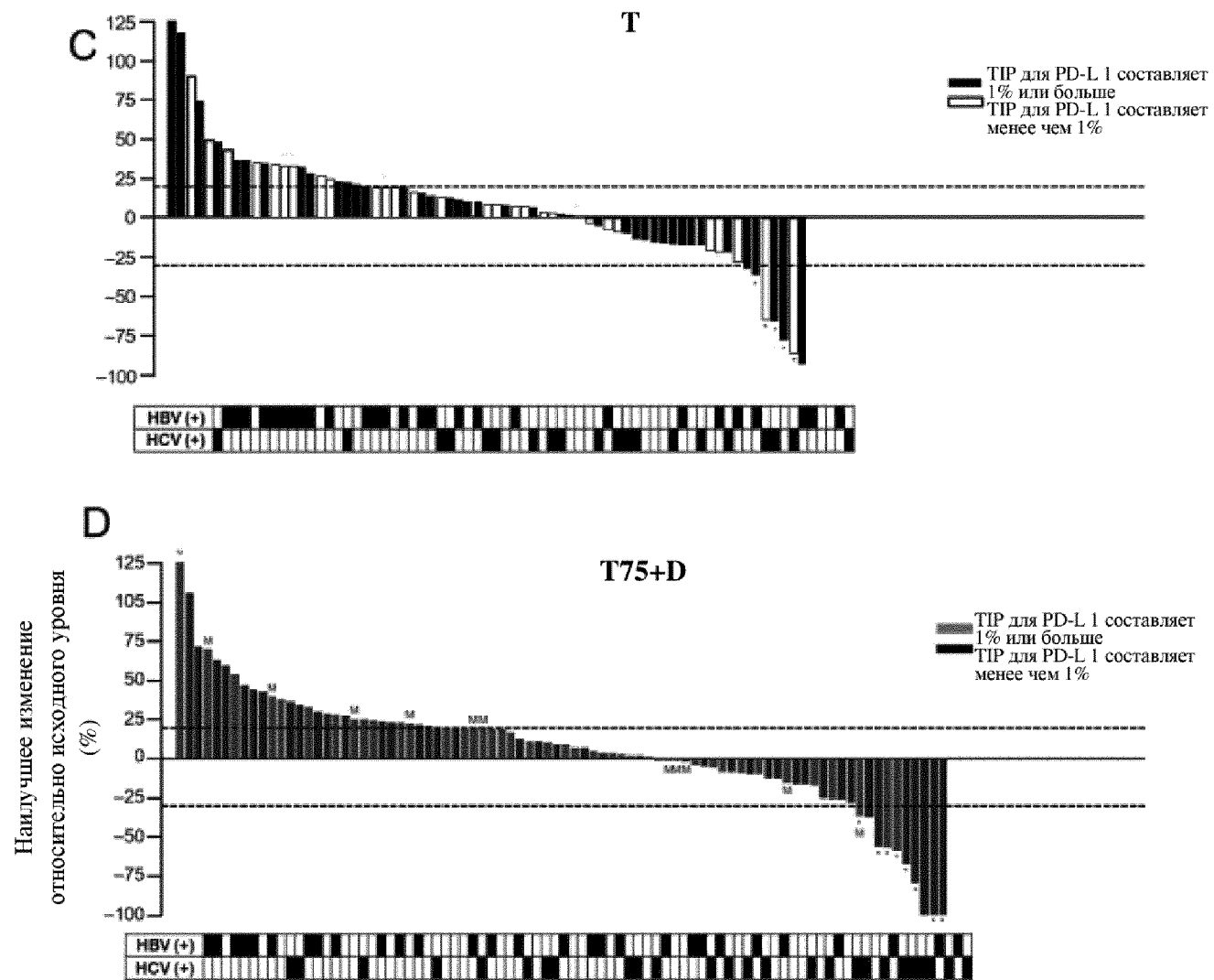
Количество пациентов, подвергающихся риску

	T300+D (n = 75)	D (n = 104)	T (n = 69)	T75+D (n = 84)
OS, месяцы, медиана (95% CI)	18,73 (10,78-27,27)	13,57 (8,74-17,64)	15,11 (11,33-20,50)	11,30 (8,38-14,95)
Уровень выживаемости				
12 месяцев (95% CI), %	60,3 (47,9-70,6)	51,2 (40,8-60,8)	60,2 (47,3-70,9)	49,2(37,9-59,6)
18 месяцев (95% CI), %	52,0 (38,9-63,6)	35,3 (25,0-45,8)	45,7 (32,8-57,7)	34,7 (24,4-45,2)
Общая продолжительность лечения, месяцы, медиана (диапазон)	3,7 (0,8-27,1)	3,7 (0,7-34,3)	3,7 (0,9-31,2)	2,4 (0,6-31,4)

ФИГУРА 6



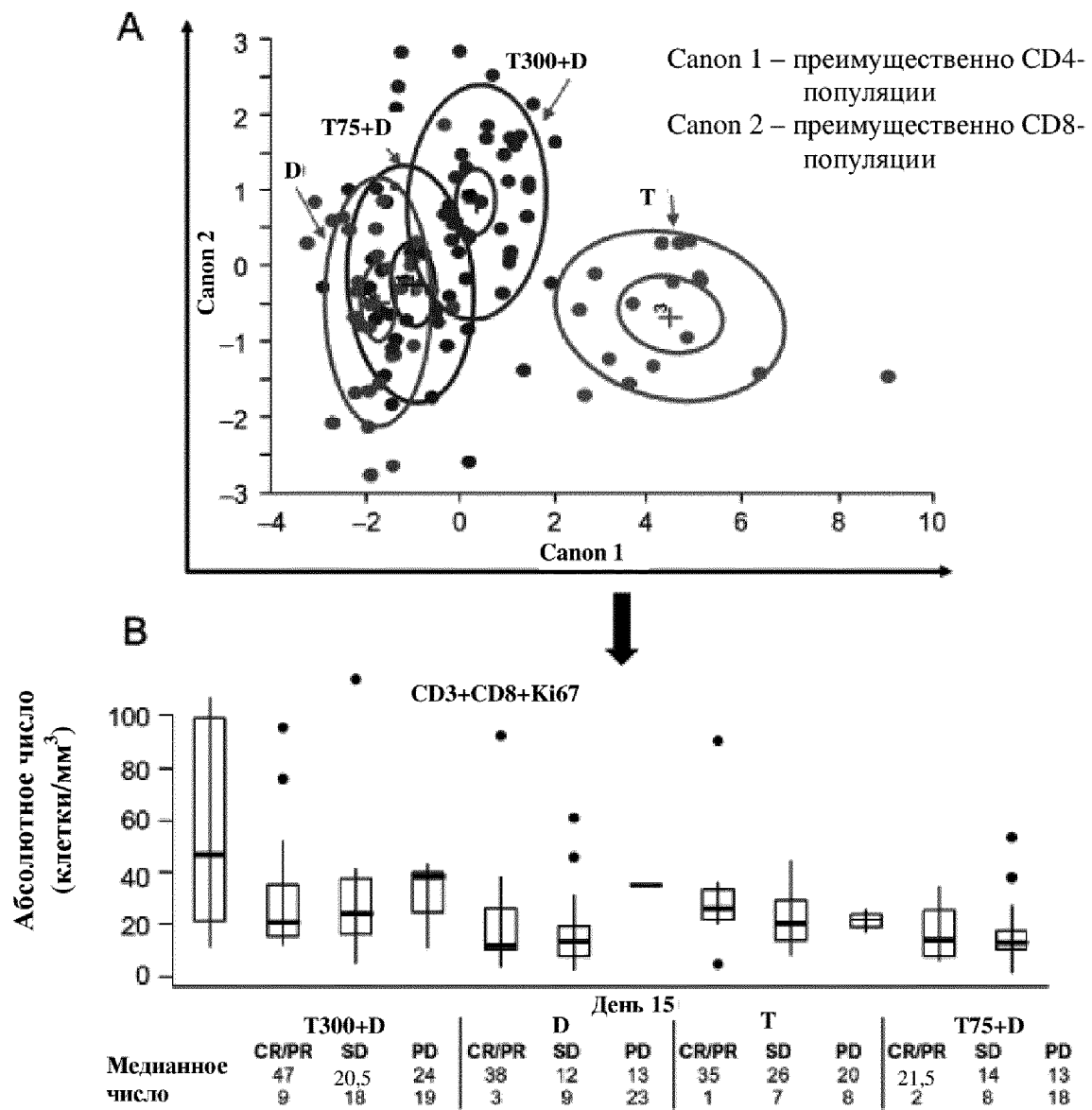
ФИГУРА 7 (продолжение)



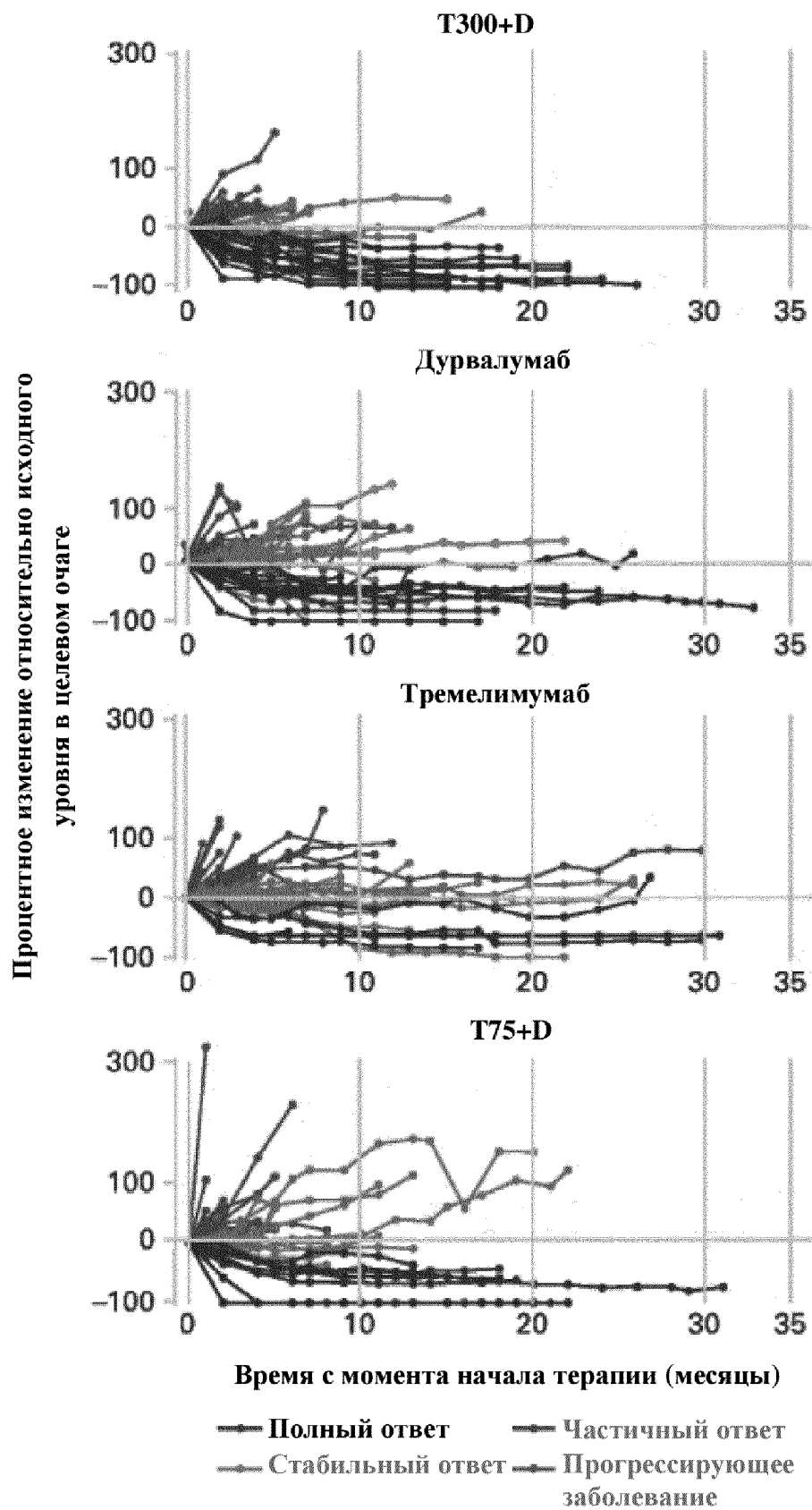
	T300+D (n = 75)	D (n = 104)	T (n = 69)	T75+D (n = 84)
Частота объективных ответов (95% CI)^a	24,0 (14,9-35,3)	10,6 (5,4-18,1)	7,2 (2,4-16,1)	9,5 (4,2-17,9)
CR	1 (1,3)	0	0	2 (2,4)
PR	17 (22,7)	11 (10,6)	5 (7,2)	6 (7,1)
SD	16 (21,3)	28 (26,9)	29 (42,0)	23 (27,4)
Уровень контроля заболевания, n (%)	34 (45,3)	39 (37,5)	34 (49,3)	31 (36,9)
Медианная продолжительность ответа, ^b месяцы	NR	11,17	23,95	13,21
Медианное время до проявления ответа, месяцы	1,86	3,65	1,81	2,86
PFS, месяцы, медиана (95% CI)	2,17 (1,91-5,42)	2,07 (1,84-2,83)	2,69 (1,87-5,29)	1,87 (1,77-2,43)

ФИГУРА 8

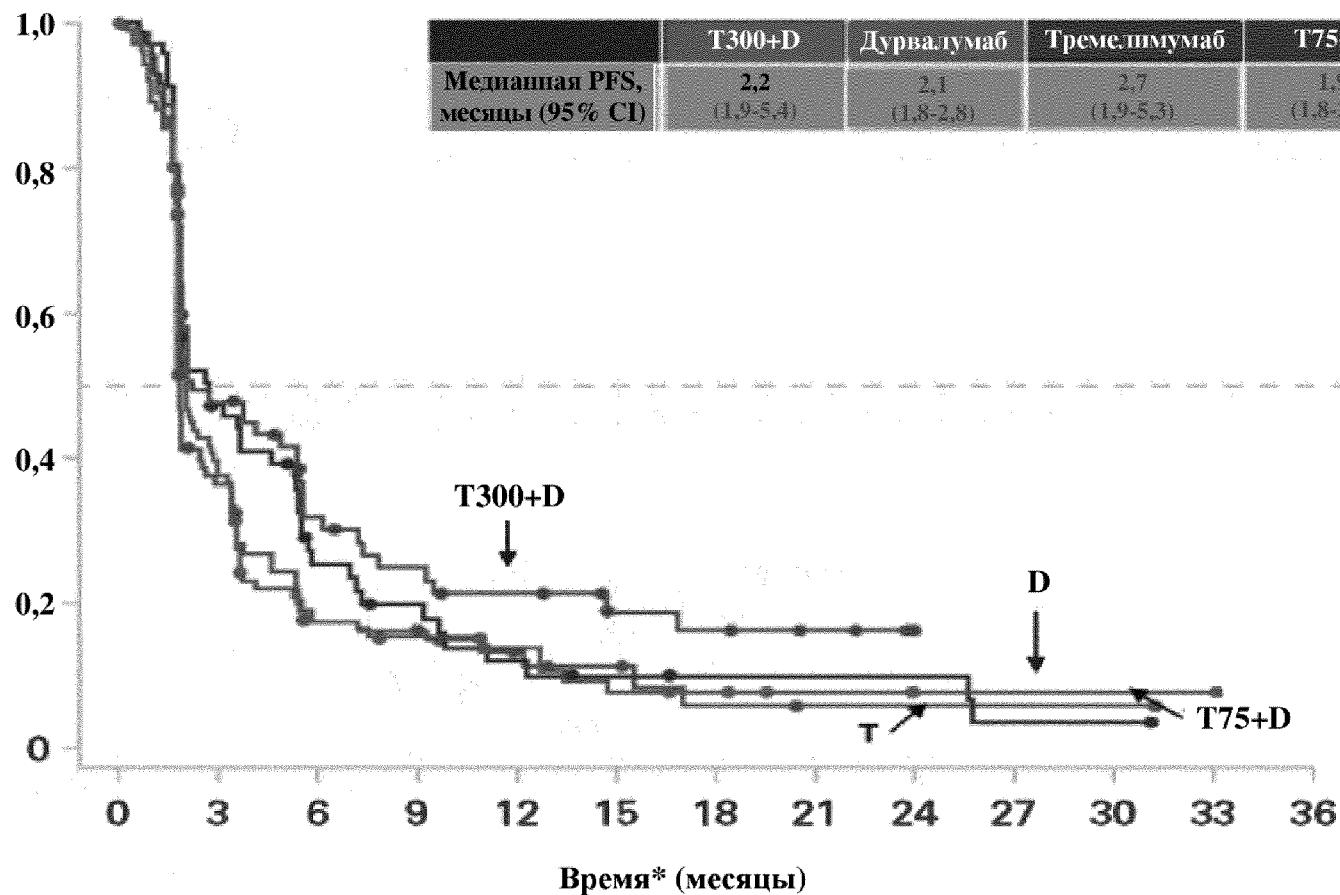
ФИГУРА 9



ФИГУРА 10



Вероятность для выживаемости без прогрессирования

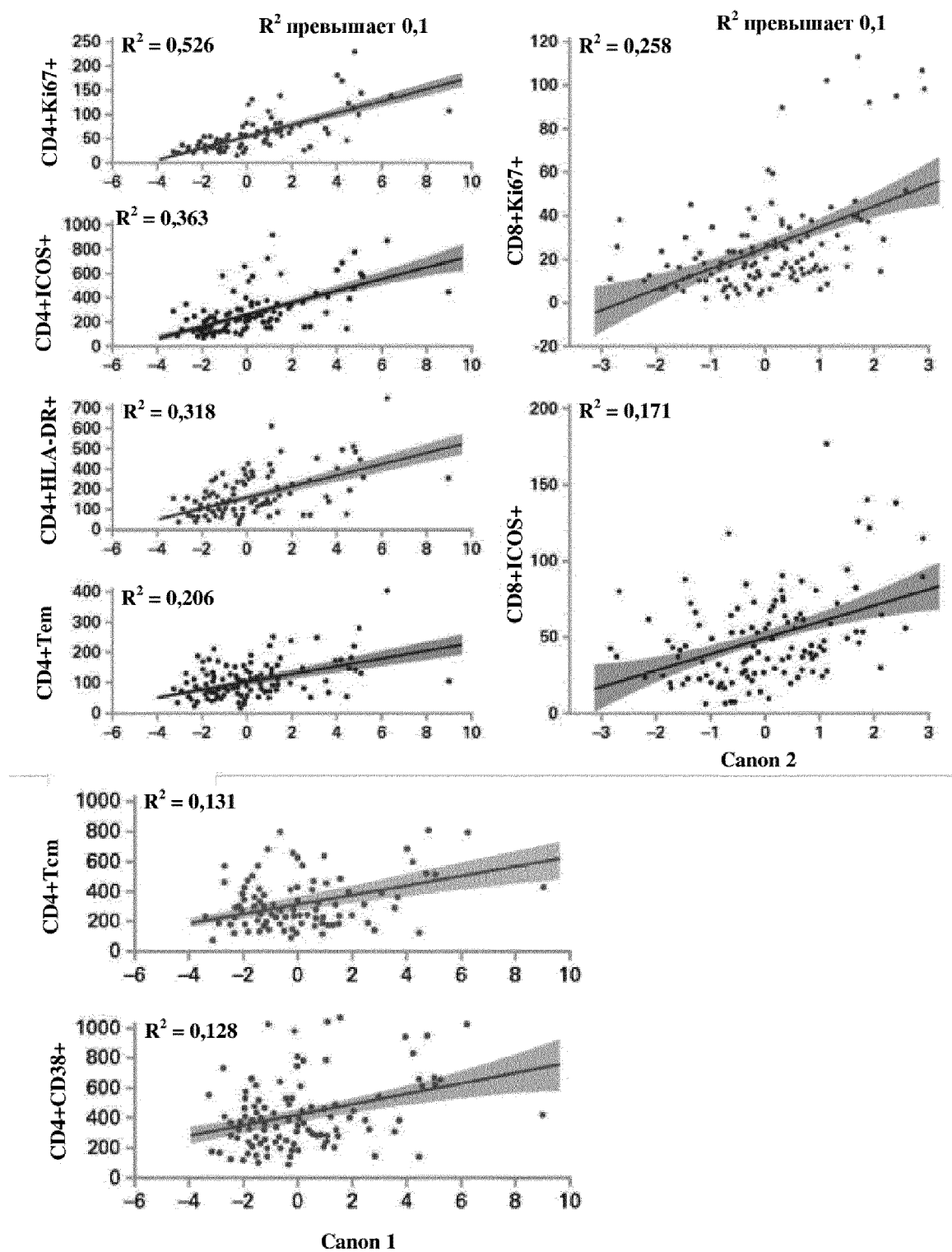


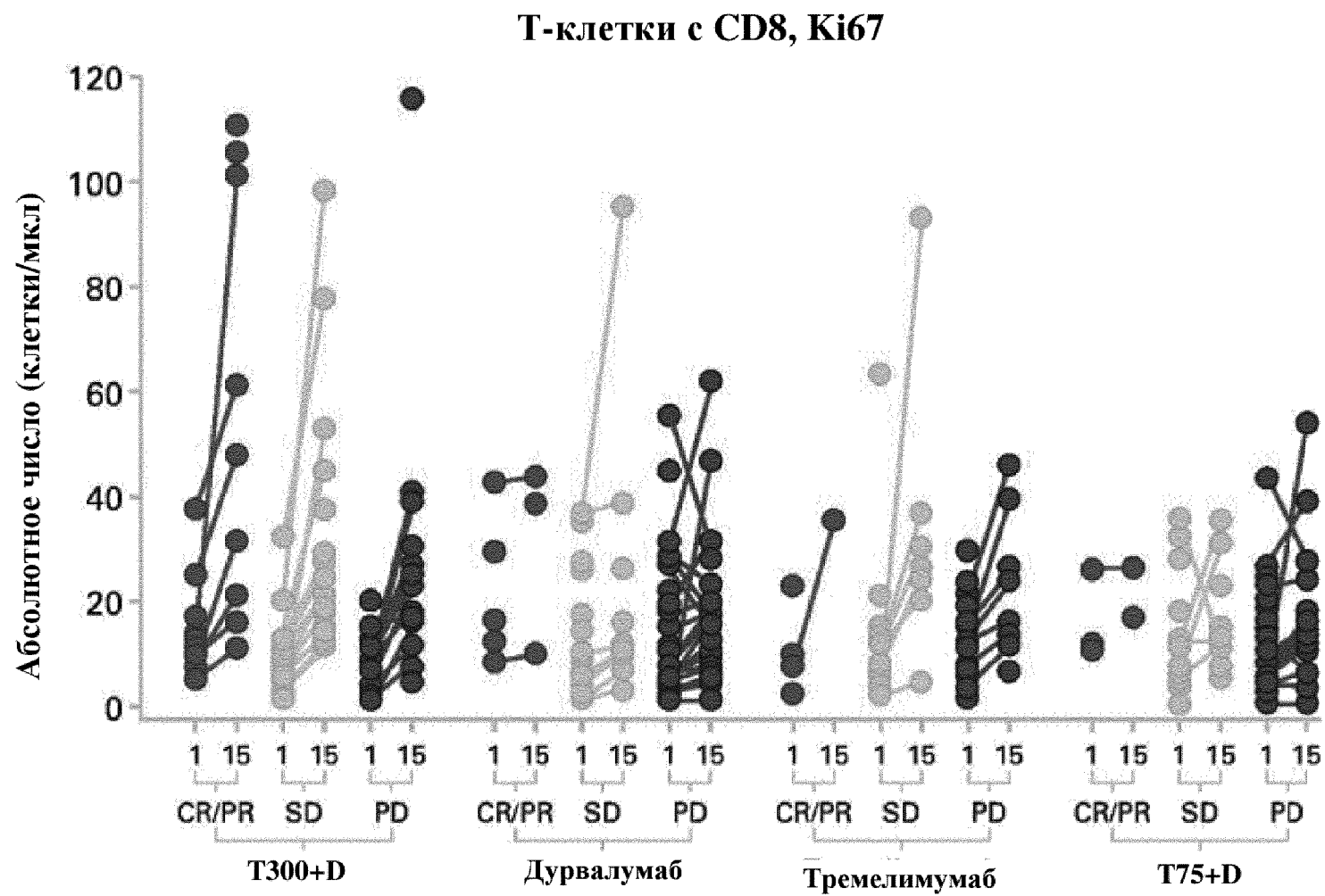
Количество пациентов, подвергающихся риску

T300+D	75	32	19	14	11	7	6	3	0	0	0	0	0
Дурвалумаб	104	39	15	12	9	5	4	2	1	1	1	1	0
Тремелимумаб	69	29	14	10	6	4	3	3	3	1	1	0	0
T75+D	84	28	13	12	7	5	2	1	1	1	1	0	0

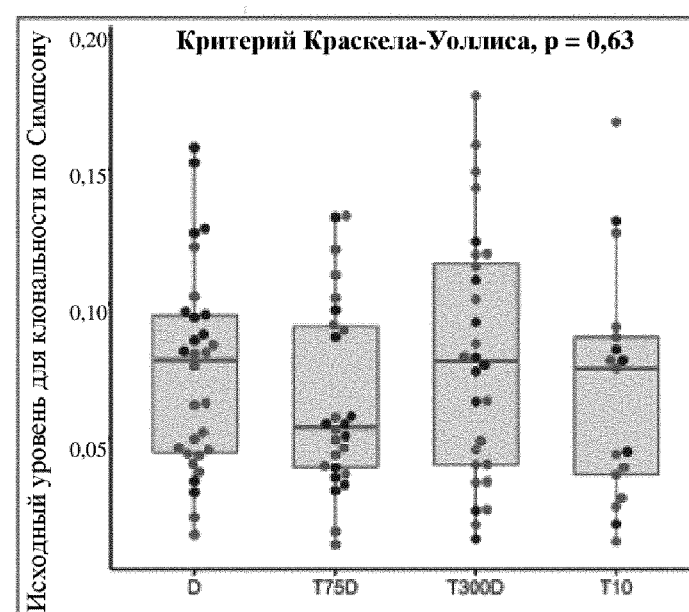
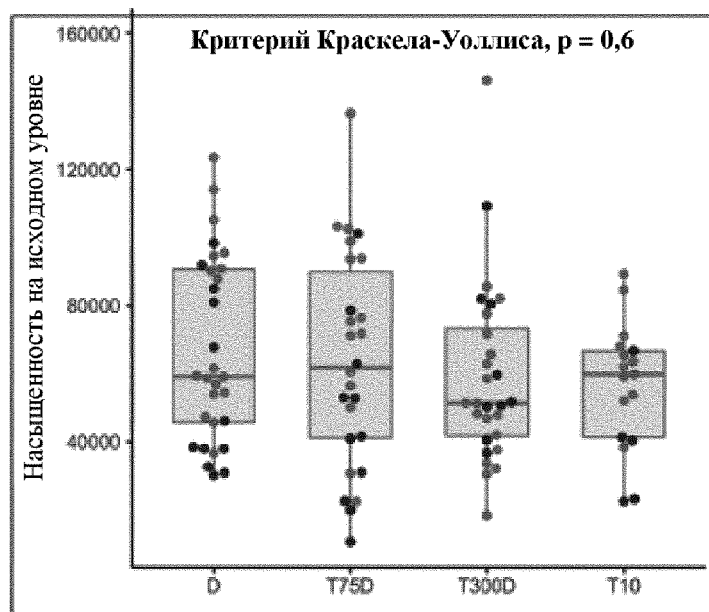
ФИГУРА 11

ФИГУРА 12





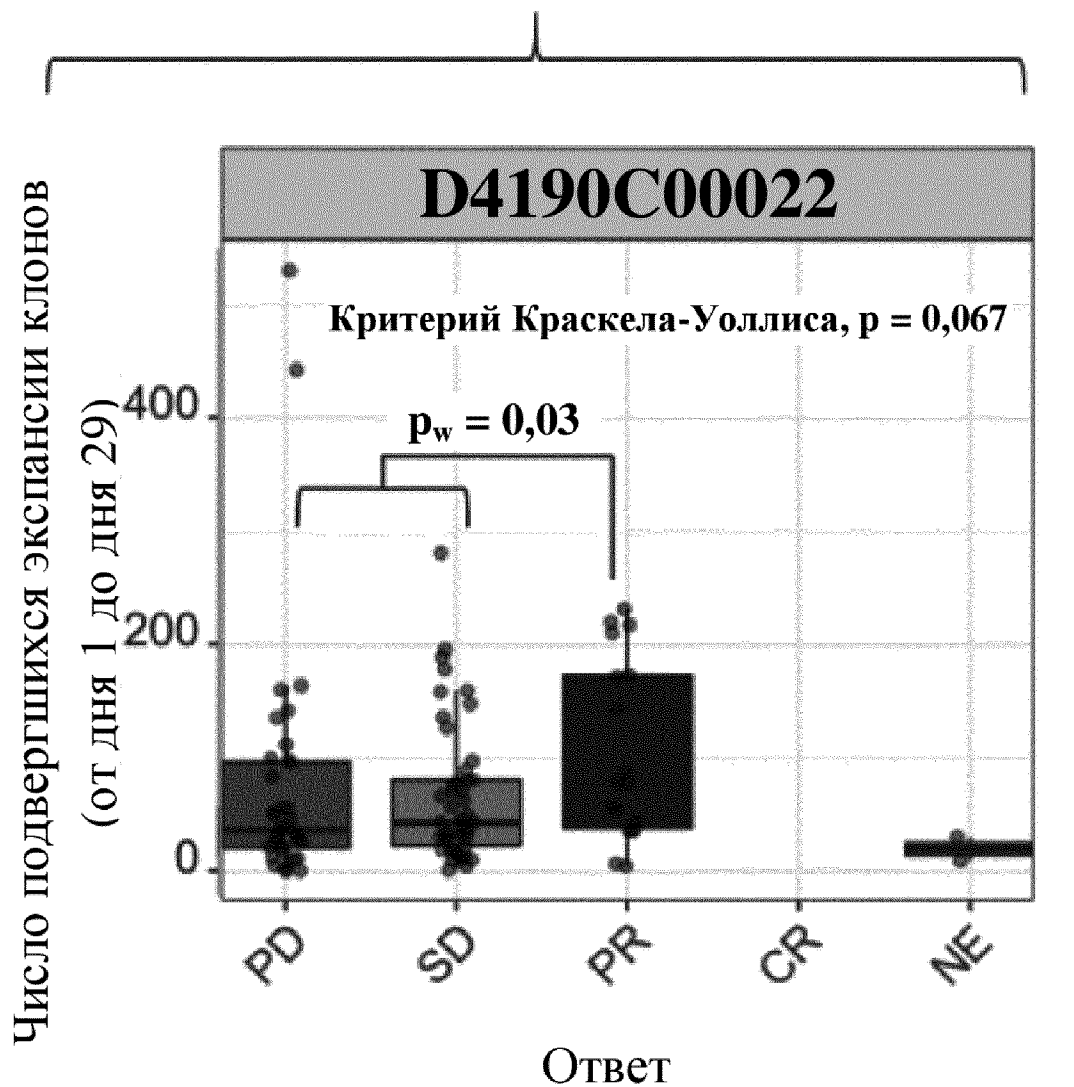
ФИГУРА 13



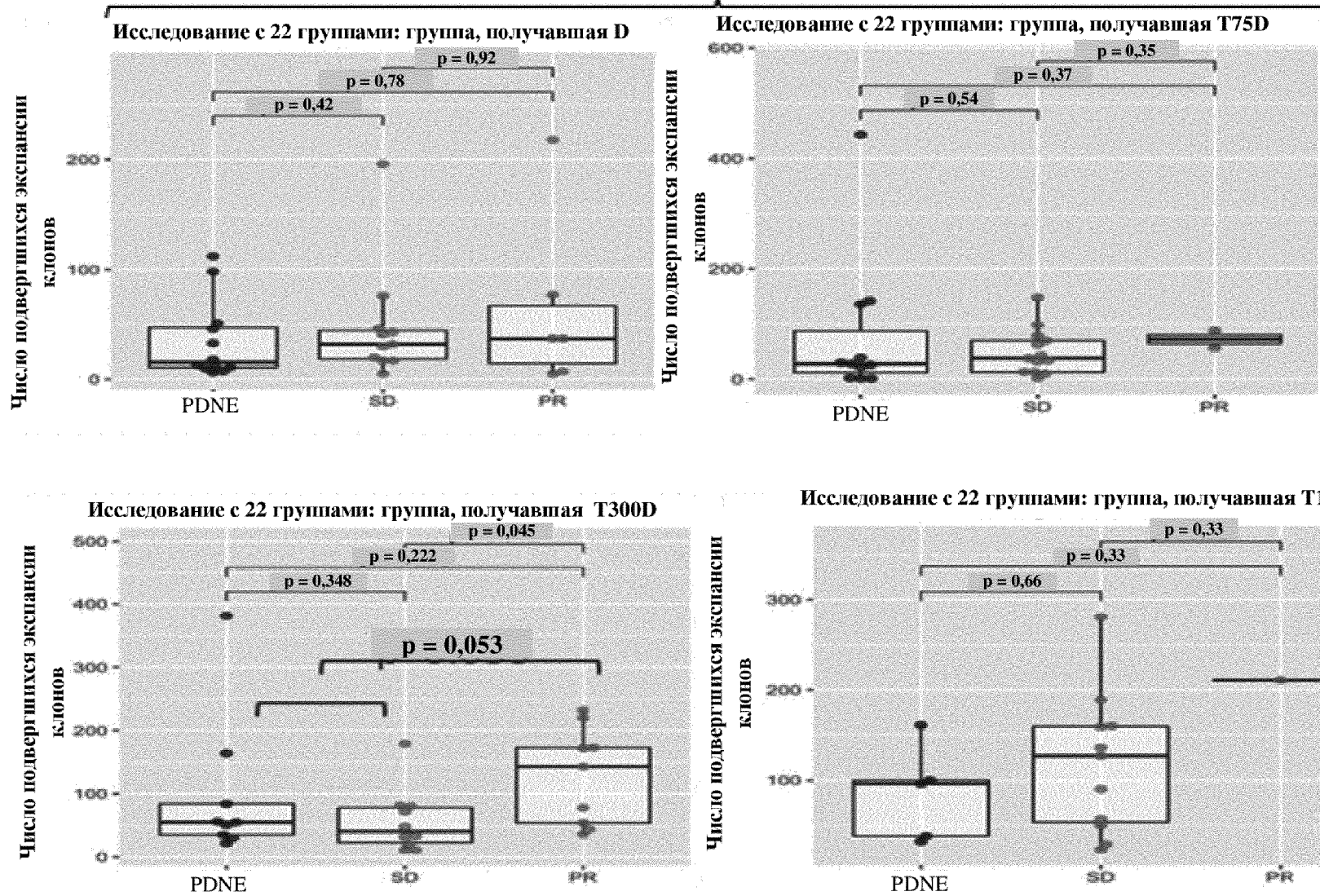
Статус в
отношении
наличия ответа

- Не ответивший
- Ответивший

ФИГУРА 14



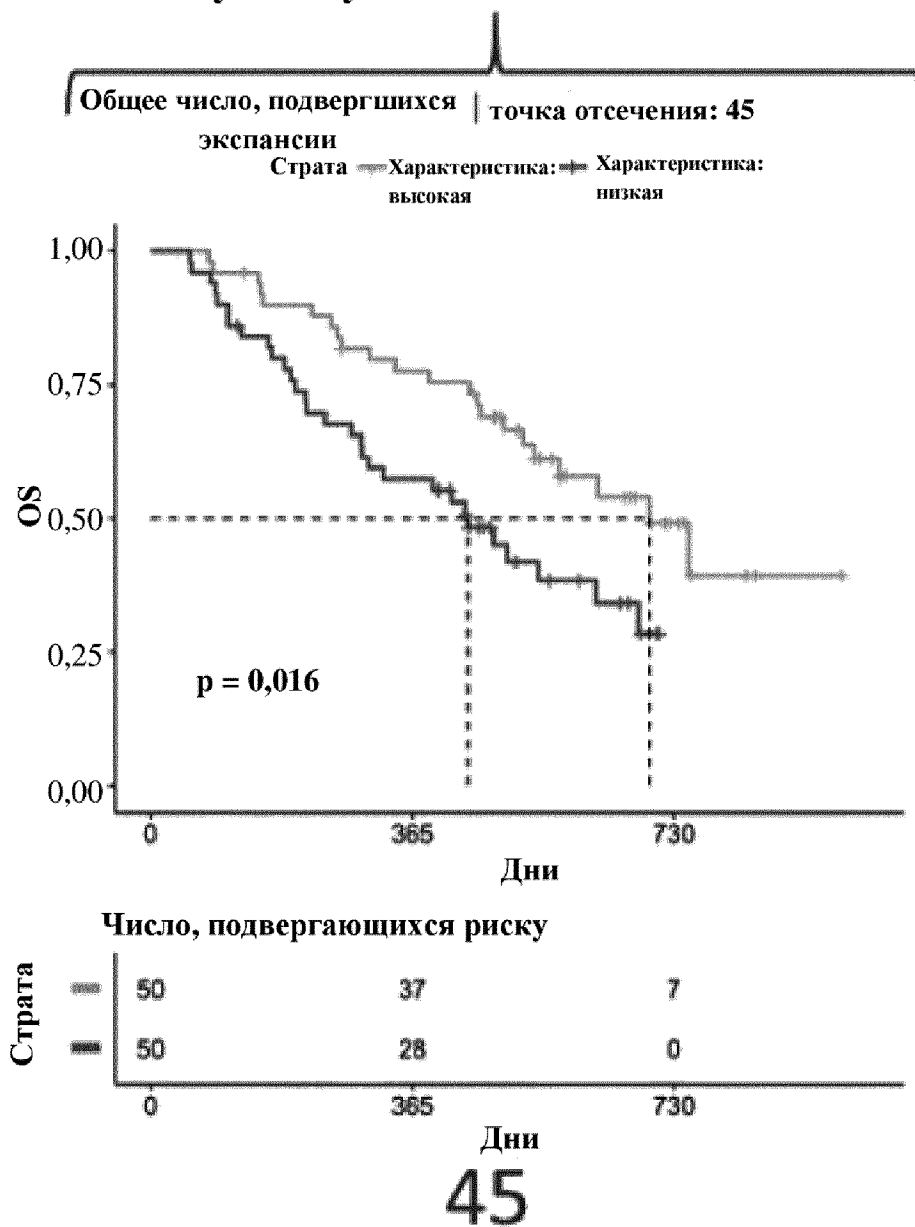
Индивидуальные группы



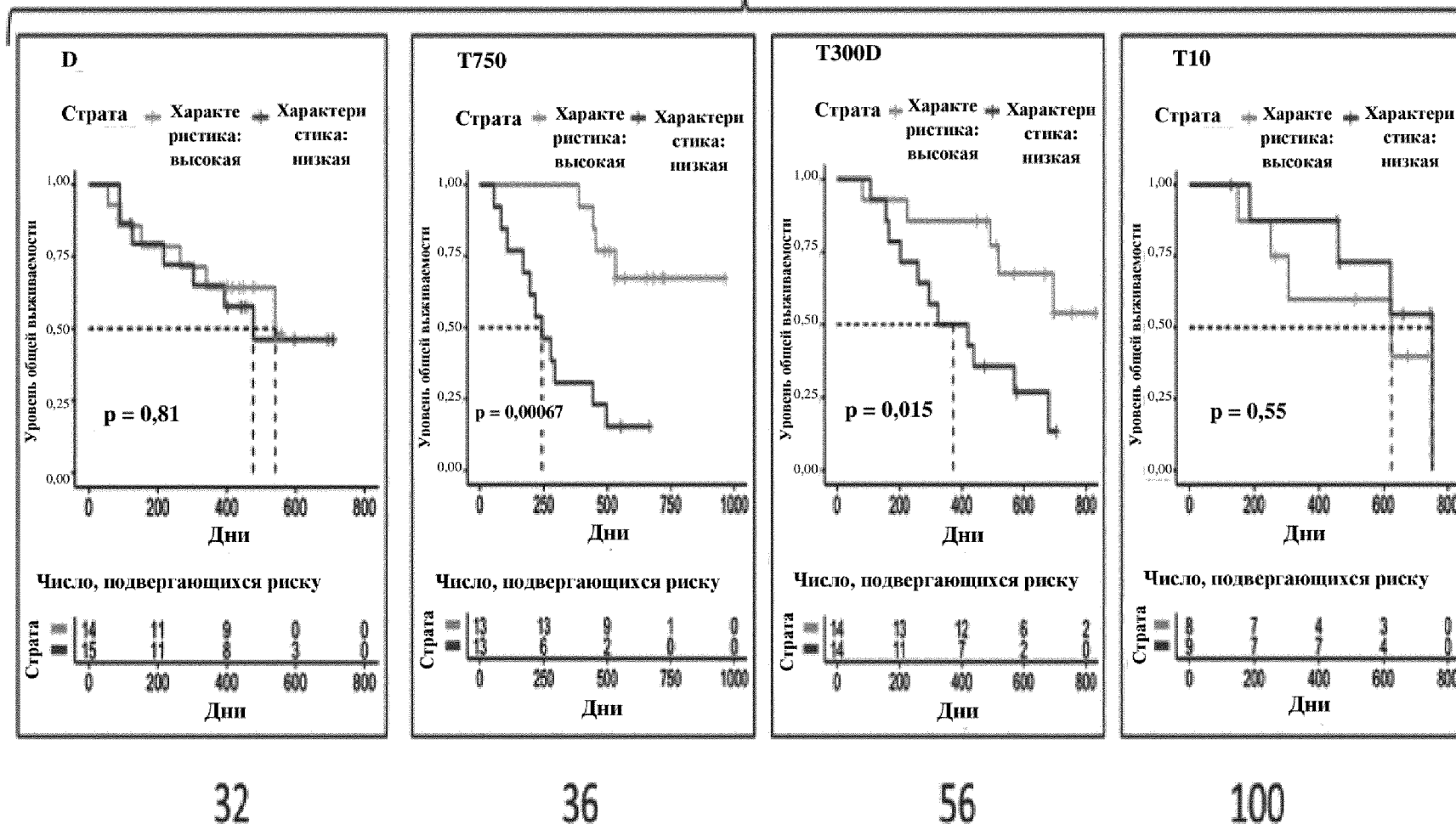
ФИГУРА 15 (продолжение)

ФИГУРА 16

Объединенные данные для всех 22 групп, участвующих в исследовании



Индивидуальные группы



Точкой отсечения являлось медианное число (указано выше) подвергшихся экспансии клонов на группу

ФИГУРА 16 (продолжение)