

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390453 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02(51) Int. Cl. A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.07.29

(54) КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/059,601; 63/113,556; 63/148,921

(32) 2020.07.31; 2020.11.13; 2021.02.12

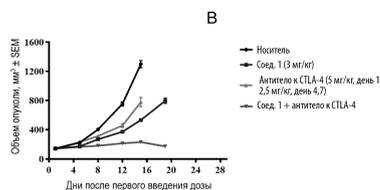
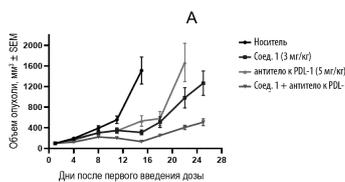
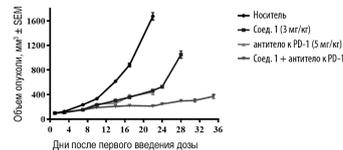
(33) US

(86) PCT/US2021/043699

(87) WO 2022/026706 2022.02.03

(71) Заявитель:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Шваб Гизела, Шеффолд Кристиан,
Чонг Колин, Хсу Ссучэн Джефф, Лэмб
Питер, Юй Пэйвэнь (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к комбинациям, включающим ингибитор иммунных контрольных точек и ингибитор с-Met, соединение 1. Изобретение также относится к кристаллическим формам свободного основания соединения 1, а также к кристаллическим формам солей соединения 1 в сочетании с ингибитором контрольной точки. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти комбинации. Изобретение также относится к способам лечения рака путем введения соединения 1 в качестве отдельного агента или комбинации, описанной в данном документе.



Кривая роста останавливается, как только одна опухоль достигнет заданного размера конечной точки (2000 мм³)

202390453

A1

A1

202390453

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577097EA/072

КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Эта заявка претендует на приоритет по предварительной заявке США № 63/148921, которая подана 12 февраля 2021 г., предварительной заявке США № 63/113556, которая подана 13 ноября 2020 г., и предварительной заявке США 63/059601, которая подана 31 июля 2020 г., все из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Данное изобретение относится к комбинациям, включающим ингибитор иммунных контрольных точек (ICI, immune checkpoint inhibitor) и Соединение 1. Изобретение также относится к кристаллическим формам свободного основания Соединения 1, а также к кристаллическим формам солей Соединения 1 в сочетании с ингибитором контрольной точки. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям Соединения 1, используемым в комбинации с ингибитором контрольной точки. Изобретение также относится к способам лечения рака путем введения Соединения 1 в качестве отдельного агента или комбинации, как описано в данном документе.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рак является серьезной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на то, что стандарты лечения многих различных видов рака значительно улучшились за последние годы, современные стандарты лечения по-прежнему не удовлетворяют потребность в эффективных методах лечения для улучшения лечения рака. Клиническое использование иммуноонкологических агентов, нацеленных на цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), а также на рецептор запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1, programmed cell death receptor-1) и его лиганд PD-L1, привело к улучшениям по сравнению со стандартом при лечении многих видов рака. Хотя эти ингибиторы контрольных точек вызывают улучшенные клинические ответы при некоторых видах рака, устойчивые клинические ответы возникают только примерно у 10-45% пациентов. Более того, значительное количество опухолей либо резистентны, либо становятся рефрактерными.

[0003] В последние годы тирозинкиназы TAM и, в частности, тирозинкиназа рецептора AXL стали перспективной мишенью для терапии рака. AXL представляет собой тирозинкиназу рецептора клеточной поверхности, часть семейства киназ TAM, включая TYRO3 и MERTK. Несколько препаратов, классифицированных как «ингибиторы AXL», прошли клинические испытания; однако многие нацелены на несколько киназных рецепторов в дополнение к AXL.

[0004] Человеческий Axl принадлежит к подсемейству рецепторных тирозинкиназ Tyro3, Axl и Mer (TAM), которое включает Mer. Киназы TAM характеризуются

внечелочным лиганд-связывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина III типа. Ax1 сверхэкспрессируется в ряде типов опухолевых клеток и первоначально был клонирован от пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. При сверхэкспрессии Ax1 проявляет трансформирующий потенциал. Считается, что передача сигналов Ax1 вызывает рост опухоли за счет активации пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей. Ax1 был связан с такими видами рака, как рак легких, миелоидный лейкоз, рак матки, рак яичников, глиомы, меланома, рак щитовидной железы, почечно-клеточная карцинома, остеосаркома, рак желудка, рак предстательной железы и рак молочной железы. Сверхэкспрессия Ax1 приводит к плохому прогнозу для пациентов с указанными видами рака.

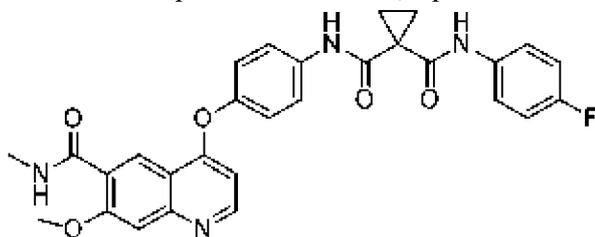
[0005] Активация Mer, как и Ax1, передает нисходящие сигнальные пути, которые вызывают рост и активацию опухоли. Mer связывает лиганды, такие как растворимый белок Gas-6. Связывание Gas-6 с Mer индуцирует аутофосфорилирование Mer на его внутрисклеточном домене, что приводит к активации нисходящего сигнала. Сверхэкспрессия Mer в раковых клетках приводит к увеличению метастазирования, скорее всего, за счет образования растворимого белка внечелочного домена Mer в качестве рецептора-ловушки. Опухолевые клетки секретируют растворимую форму внечелочного рецептора Mer, которая снижает способность растворимого лиганда Gas-6 активировать Mer на эндотелиальных клетках, что приводит к прогрессированию рака.

[0006] Соответственно, в данной области техники существует потребность в новых методах лечения, включая, например, комбинированные методы лечения рака. В данном документе представлены решения этих и других проблем в данной области техники.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

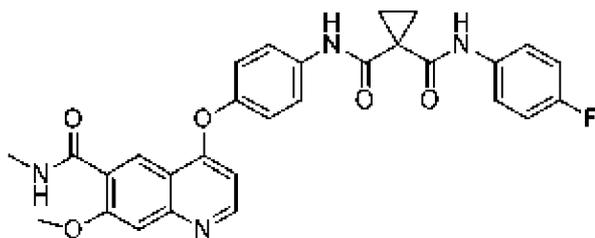
(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем Соединение 1 имеет структуру:



, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора контрольной точки.

[0008] В другом аспекте изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1:



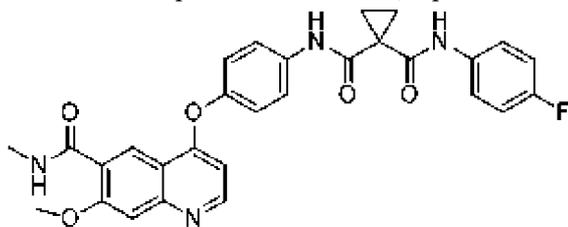
(1)

или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор контрольной точки.

[0009] В одном аспекте изобретение включает способ лечения уротелиальной карциномы у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем Соединение 1 имеет структуру:

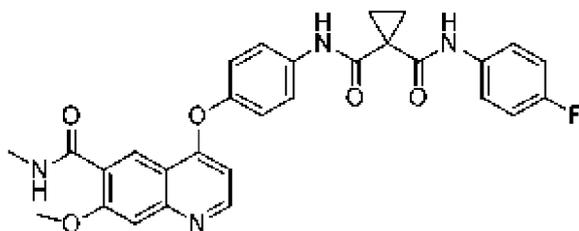


, и

(1)

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора контрольной точки.

[0010] В другом аспекте изобретение включает способ лечения уротелиальной карциномы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1:



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

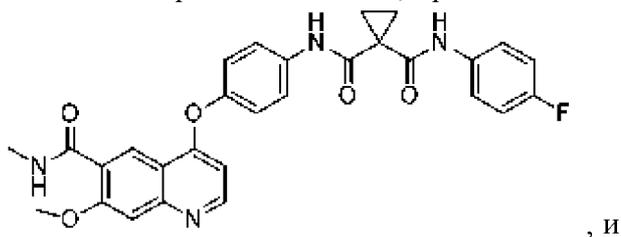
в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор контрольной точки.

[0011] В этих и других аспектах ингибитор контрольной точки выбран из группы,

состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4. В этих и других аспектах и вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба (TECENTRIQ®), дурвалумаба, авелумаба (BAVENCIO®), цемиплимаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислейлизумаба, торипалимаба, спартализумаба, достарлимаба, KN035 (Jiangsu Alphamb Biopharmaceuticals Co.), косибелимаба (ранее СК-301), CA-170 (Curis, Inc.), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb Co.) и ипилимумаба (Yervoy, Bristol Myers Squibb Co.).

[0012] В дополнительном аспекте предложен способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем Соединение 1 имеет структуру:



(1)

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба и по меньшей мере одного дополнительного иммуномодулирующего агента.

[0013] В одном варианте осуществления этого аспекта иммуномодулирующий агент выбран из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4 и агента, направленного на ИЛ-2.

[0014] В этих и других аспектах субъект представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

[0015] В этих и других аспектах ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4. В этих и других аспектах и вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба (TECENTRIQ®), дурвалумаба, авелумаба (BAVENCIO®), цемиплимаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислейлизумаба, торипалимаба, спартализумаба, достарлимаба, KN035 (Jiangsu Alphamb Biopharmaceuticals Co.), косибелимаба (ранее СК-301), CA-170 (Curis, Inc.), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb Co.) и ипилимумаба (Yervoy, Bristol Myers Squibb Co.).

[0016] В этих и других аспектах агент, нацеленный на ИЛ-2, выбран из группы, состоящей из агониста CD122-предпочтительного пути ИЛ-2, агониста, влияющего на PEG-IL-2R $\alpha\beta$, агониста, влияющего на IL-2R β , агониста, влияющего на IL-2R $\beta\gamma_c$, слитого белка IL-2v/IL-2 α , моноклонального антитела к EDB (L19)/IL-2v, слитого с L19/TNFv, моноклонального антитела к GD2/IL-2v, моноклонального антитела к FAP mAb/IL-2v, моноклонального антитела к CEA/IL-2v, моноклонального антитела к PD-1/IL-2v, вакцины из опухолевых клеток пациента+HD-IL-2, адоптивной клеточной терапии+инфузии ИЛ-2, адоптивной клеточной терапии+инфузии ИЛ-2+моноклонального антитела к PD-1,

ортогональных мутантных пар IL-2v/IL-2R β , конъюгата моноклонального антитела к IL-2R α /PBD, агониста, влияющего на PEG-IL-2R α , слитого белка IL-2v/Fc человека, слитого белка, влияющего на PEG-IL-2R α (N88D)/IgG1, моноклонального антитела к IL-2/IL-2v, рекомбинантной плазмиды, кодирующей ИЛ-2, PPI, TGF- β 1 и ИЛ-10 и антагониста IL-2R β .

[0017] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой агонист CD122-предпочтительного пути ИЛ-2. В одном варианте осуществления изобретения CD122-предпочтительный агонист пути ИЛ-2 представляет собой б-эмпегалдеслейкин (BEMPEG; NKTR-214; Bristol Myers Squibb Co.).

[0018] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой агонист, оказывающий влияние на PEG-IL-2R α . В одном варианте осуществления изобретения агонист, оказывающий влияние на PEG-IL-2R α , является NKTR-358 (Bristol Myers Squibb Co.).

[0019] В еще одном аспекте изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту дозы от примерно 5 мг до примерно 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1.

[0020] В этих и других аспектах Соединение 1 вводят в виде свободного основания в виде кристаллического твердого вещества или в виде кристаллической фармацевтически приемлемой соли. Во избежание сомнений, «Соединение 1» означает эти кристаллические формы свободного основания, а также кристаллические формы солей, если не указано иное.

[0021] В этих и других аспектах Соединение 1 представляет собой кристаллическую твердую форму, охарактеризованную как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма K, Форма O или Форма Q.

[0022] В этих и других аспектах Соединение 1 представляет собой кристаллическую соль HCl Соединения 1.

[0023] В этих и других аспектах Соединение 1 представляет собой кристаллическую соль фумаровой кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват.

[0024] В этих и других аспектах соединение 1 представляет собой кристаллическую соль фосфорной кислоты соединения 1 или ее гидрат или сольват.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0025] На Фиг. 1А показано наличие опухолевых микрососудов при окрашивании CD31 после обработки Соединением 1. Горизонтальные столбцы представляют средние значения для n=3 опухоли на патологическое состояние.

[0026] На Фиг. 1В показано присутствие микрососудов опухоли путем окрашивания CD31 после обработки Соединением 1. Опухолевая ткань, залитая парафином, окрашивалась маркером кровеносных сосудов CD31 и оценивалась по плотности кровеносных сосудов при различных патологических состояниях.

[0027] На Фиг. 2А показано присутствие цитотоксических Т-клеток по окрашиванию CD8 после обработки Соединением 1, PD-1 и комбинацией Соединения 1+PD-1. Горизонтальные полосы представляют средние значения для n=8-12 опухолей на

патологическое состояние.

[0028] На Фиг. 2В показано присутствие цитотоксических Т-клеток по окрашиванию CD8 после обработки PD-1 и комбинацией Соединения 1+PD-1. Опухолевую ткань, залитую в парафин, окрашивали маркером кровеносных сосудов CD8 и оценивали относительно плотности кровеносных сосудов при разных патологических состояниях.

[0029] На Фиг. 3А-3С показан объем опухоли после лечения комбинированной терапией Соединением 1+PD-1, Соединением 1+PD-L1 и Соединением 1+CTLA-4.

[0030] На Фиг. 4 показана кривая роста подкожно трансплантированных клеток толстой кишки СТ26 у мышей, получавших Соединение 1 в качестве отдельного агента или в комбинации с ингибитором PD-1 (период дозирования 40 дней).

[0031] На Фиг. 5 показана кривая выживаемости Каплана-Мейера мышей с опухолью толстой кишки СТ26, получавших Соединение 1, ингибитор PD-1 и комбинацию Соединения 1+ингибитор PD-1 (период дозирования 40 дней).

[0032] На Фиг. 6А сравнивают рост опухоли после обработки любым из носителя, 30 мг/кг Соединения 1, 10 мг/кг антитела к PD-1 или и то, и то. Символы представляют средние объемы опухоли.

[0033] На Фиг. 6В показан график Каплана-Мейера, показывающий условную выживаемость мышей с опухолью СТ26 после лечения. Для условной выживаемости группы лечения исключали из исследования, когда 40% связанных животных достигали порогового размера опухоли.

[0034] На Фиг. 7А показано, что Соединение 1 ингибировало эффероцитоз дозозависимым образом с использованием 25 тыс. апоптотических клеток Jurkat.

[0035] На Фиг. 7В показано, что Соединение 1 ингибировало эффероцитоз дозозависимым образом с использованием 50 тыс. апоптотических клеток Jurkat.

[0036] На Фиг. 8 показаны профили зависимости средней (SD) концентрации Соединения 1 в плазме от времени после первой дозы и после 28 ежедневных доз соединения 1 в качестве единственного агента у субъектов с солидными опухолями.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Аналитические методики

Аббревиатуры/Акронимы	Полное название/описание
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ДСП	Динамическая сорбция паров (воды)
ВТМ	Высокотемпературная микроскопия
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ОМ	Оптическая микроскопия
МПС	Микроскопия в поляризованном свете
ТГА	Термогравиметрия или термогравиметрический анализ
РПД	Рентгеновская порошковая дифракция

Экспериментальные методики

Аббревиатуры/Акронимы	Полное название/описание
CC	Резкое охлаждение
CP	Резкое осаждение
FC	Быстрое охлаждение
FE	Быстрое испарение
RC	Реакционная кристаллизация
SC	Медленное охлаждение
SE	Медленное испарение
VD	Диффузия паров
VS	Напряжение паров

Прочая информация

Аббревиатуры/Акронимы	Полное название/описание
~	Около или приблизительно
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
ДЛ/Э	Двойное лучепреломление и экстинкция
Эндо/эндо	Эндотерма или эндотермический
экв	Эквивалент
Эзо/экзо	Экзотерма или экзотермический
СО	Свободное основание
СФ	Свободная форма
МК	Морозильная камера
ЛИМС	Лабораторная информационная менеджмент-система
Макс/макс	Максимум или максимумы
Рез.	Результаты наблюдений
ПО	Предпочтительная ориентация
осажд.	Осадок или осаждение
хол	Холодильник
ОВ	Относительная влажность
КТ	Комнатная температура
Раств/раств	Раствор
вак	Вакуум
% масс.	Массовый процент

Растворители

Аббревиатуры/Акронимы	Полное название/описание
АСN	Ацетонитрил
АсОН	Уксусная кислота
ДХМ	Дихлорметан
ДМСО	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HFIP	Гексафторизопропанол
ИПС	Изопропиловый спирт, 2-пропанол
МЭК	Метилэтилкетон
MeOH	Метанол
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
ТФЭ	2,2,2-трифторэтанол
ТГФ	Тетрагидрофуран

[0037] В контексте данного документа применяются следующие определения, если не указано иное.

[0038] Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 95-е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в «Organic Chemistry», 2^е изд., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, и «March's Advanced Organic Chemistry», 7е изд., Изд.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0039] При использовании в данном документе, термин «низкая/ограниченная/значительная гигроскопичность» относится к материалу, который демонстрирует водопоглощение $<0,5 / <2,0 / \geq 2,0$ мас.% в указанном диапазоне ОВ.

[0040] В контексте данного документа термин «стехиометрический гидрат» относится к кристаллическому материалу с определенным содержанием воды в расширенном диапазоне ОВ. Типичные стехиометрические гидраты представляют собой полугидраты, моногидраты, полуторагидраты, дигидраты и т.д.

[0041] При использовании в данном документе, термин «переменный гидрат» относится к кристаллическому материалу с переменным содержанием воды в расширенном диапазоне ОВ, но без фазового перехода.

[0042] При использовании в данном документе, химический термин обозначенный как «форма», относится к химическому соединению или его соли, которое состоит из одной фазы.

[0043] При использовании в данном документе, термин

«низкая/ограниченная/средняя/хорошая/высокая растворимость» относится к материалу, имеющему растворимость $< 1/1-20/20-100/100-200/> 200$ мг/мл.

[0044] В контексте данного документа термин «кристаллический» относится к материалу, который дает дифрактограмму РПД с острыми пиками (аналогичными ширине аппаратных пиков) и слабым диффузным рассеянием относительно пиков.

[0045] В контексте данного документа термин «разупорядоченный кристаллический» относится к материалу, который дает дифрактограмму РПД с широкими пиками (относительно ширины аппаратных пиков) и/или сильным диффузным рассеянием относительно пиков. Материалы с неупорядоченной структурой могут быть:

- 1) микрокристаллическими,
- 2) кристаллическими с большой плотностью дефектов,
- 3) смесями кристаллической и рентгеноаморфной фаз или
- 4) комбинацией вышеперечисленного.

[0046] При использовании в данном документе, термин «недостаточный сигнал» означает, что спектрографический анализ образца дает спектр или диаграмму (выход), имеющую недостаточный сигнал выше ожидаемого фонового шума.

[0047] При использовании в данном документе, термин «монокристаллическая фаза» относится к дифрактограмме РПД, которая, как считается, содержит доказательство монокристаллической формы из-за того, что пики Брэгга индексируются одной элементарной ячейкой. Индексирование - это процесс присвоения каждому пику на дифрактограмме меток индекса Миллера. Кроме того, в процессе индексации определяется размер и форма элементарной кристаллической ячейки.

[0048] При использовании в данном документе, термин «суспензия» относится к суспензии, приготовленной путем добавления достаточного количества твердых веществ к данному растворителю в условиях окружающей среды так, чтобы присутствовали нерастворенные твердые вещества. Типичная суспензия включает взбалтывание (обычно путем перемешивания или вибрации), действие, которое также называется «суспендированием», в запечатанном флаконе при заданной температуре в течение длительного периода времени. Как правило, твердые частицы извлекаются через определенный период времени с использованием описанного в данном документе способа.

[0049] При использовании в данном документе, термин «рентгеноаморфный» или «аморфный» относится к материалу, в котором присутствует диффузное рассеяние, но нет признаков пиков Брэгга на дифрактограмме РПД.

[0050] В контексте данного документа термин «кристаллический» относится к соединениям в твердом состоянии, имеющим периодическое и повторяющееся трехмерное внутреннее расположение атомов, ионов или молекул, характерное для кристаллов, например, расположенных в фиксированных геометрических узорах или решетках, которые имеют строгий дальний порядок. Термин «кристаллический» не обязательно означает, что соединение существует в виде кристаллов, но означает, что оно имеет кристаллоподобную внутреннюю организацию.

[0051] В контексте данного документа термин «в основном кристаллический» относится к твердому материалу, который преимущественно расположен в виде фиксированных геометрических узоров или решеток, которые имеют строгий дальний порядок. Например, в основном кристаллические материалы имеют кристалличность более чем около 85% (например, кристалличность более чем около 90%, кристалличность более чем около 95% или кристалличность более чем около 99%). Также следует отметить, что термин «в основном кристаллический» включает дескриптор «кристаллический», который определен в предыдущем абзаце.

[0052] «Пациент» для целей настоящего изобретения включает людей и любых других животных, особенно млекопитающих, и другие организмы. Таким образом, эти методы применимы как в терапии человека, так и в ветеринарии. В предпочтительном варианте осуществления изобретения пациент представляет собой млекопитающее, а в наиболее предпочтительном варианте осуществления пациент представляет собой человека. Примеры предпочтительных млекопитающих включают мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей и приматов.

[0053] «Киназозависимые заболевания или патологические состояния» относятся к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или более киназ. Киназы прямо или косвенно участвуют в путях передачи сигнала при различных видах клеточной активности, включая пролиферацию, адгезию, миграцию, дифференцировку и инвазию. Заболевания, связанные с активностью киназ, включают рост опухоли, патологическую неоваскуляризацию, которая поддерживает рост солидной опухоли, и связанные с другими заболеваниями, при которых наблюдается чрезмерная локальная васкуляризация, такими как глазные заболевания (диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация и тому подобное) и воспаление (псориаз, ревматоидный артрит и тому подобное).

[0054] «Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество кристаллической формы или кристаллической солевой формы, которое при введении пациенту облегчает симптом заболевания. Количество кристаллической формы или кристаллической солевой формы по данному изобретению, которое составляет «терапевтически эффективное количество», будет варьироваться в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, возраста подлежащего лечению пациента и тому подобного. Терапевтически эффективное количество может быть определено обычным образом специалистом в данной области с учетом его собственных знаний и данного раскрытия.

[0055] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза-риск.

[0056] При использовании в данном документе, фраза «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества, как правило, безопасны, не токсичны и не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества, приемлемые для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у людей. В одном варианте осуществления изобретения каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preparation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

[0057] При использовании в данном документе, термин «одновременно» означает в одно и то же время. Например, если одновременно проводятся две схемы лечения одного пациента, то они проводятся в одно и то же время. Следует понимать, что одновременное применение двух схем лечения не обязательно означает, что фактическая доставка двух лекарств происходит одновременно, поскольку каждая схема может требовать разного режима дозирования и/или разных путей доставки.

[0058] При использовании в данном документе и как представлено Национальным институтом рака, «ингибитор контрольных точек» относится к любому агенту, который блокирует, ингибирует или модулирует белки контрольных точек. Ингибиторы контрольных точек вырабатываются некоторыми типами клеток иммунной системы, такими как Т-клетки, и некоторыми раковыми клетками. Примеры белков контрольных точек, обнаруженных на Т-клетках или раковых клетках, включают: PD-1/PD-L1 и CTLA-4/B7-1/B7-2. Примеры ингибиторов контрольных точек включают пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб, камрелизумаб, синтилимаб, тислейлизумаб, торипалимаб, спартализумаб, достарлимаб, KN035 (Jiangsu Alphamb Biopharmaceuticals Co.), косибелимаб (ранее SK-301), CA-170 (Curis, Inc.) и BMS-986189 (Bristol Myers Squibb Co.). Примеры одобренных FDA ингибиторов контрольных точек включают пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб. Дозировку и другую информацию для утвержденных ингибиторов контрольных точек можно получить в FDA, EMEA или других национальных медицинских регулирующих органах.

[0059] «Рак» относится к физиологическому патологическому состоянию у млекопитающих, которое характеризуется нерегулируемым клеточным ростом; в частности, клеточно-пролиферативными болезненными состояниями, включая, но не ограничиваясь ими: сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; голова и шея:

плоскоклеточный рак головы и шеи, рак гортани и гипофарингеальный рак, рак носовой полости и придаточных пазух носа, рак носоглотки, рак слюнных желез, рак полости рта и ротоглотки; легкое: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, альвеолярная саркома, саркома альвеолярной мягкой части, аденома бронхов, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; толстая кишка: колоректальный рак, аденокарцинома, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта, лимфома, карциноиды, синдром Турко; желудочно-кишечный тракт: рак желудка, аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода, пищевод (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Карпоза, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстый кишечник (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); молочная железа: метастатический рак молочной железы, протоковая карцинома in situ, инвазивная протоковая карцинома, тубулярный рак, медуллярная карцинома, муцинозная карцинома, лобулярная карцинома in situ, тройной отрицательный рак молочной железы; мочеполовые пути: почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома], лимфома, лейкоз, почечно-клеточная карцинома, метастатическая почечно-клеточная карцинома), мочевой пузырь и уретра (плоскоклеточный рак, переходо-клеточная карцинома, аденокарцинома, уротелиальная карцинома), предстательная железа (аденокарцинома, саркома, кастрационнорезистентный рак предстательной железы, костные метастазы, костные метастазы, связанные с кастрационнорезистентным раком предстательной железы), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома), светлоклеточная карцинома, папиллярная карцинома, рак полового члена, плоскоклеточная карцинома полового члена; печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулум-клеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная хордома, остеохондрома, (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоид-остеома и гигантоклеточные опухоли; щитовидная железа: медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, рак щитовидной железы с клетками Гюртле и анапластический рак щитовидной железы; нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговые оболочки (менингиома,

менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы, [пинеаломы], мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома), NF1, нейрофиброматоз, плексиформные нейрофибромы; гинекологические: матка (рак эндометрия), шейка матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичники (рак яичников [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезотекально-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), наружные женские половые органы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома, [эмбриональная рабдомиосаркома], маточные трубы (карцинома); гематологические: кровь (миелолейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), миелофиброз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; кожа: злокачественная меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркома Карпоза, диспластические невусы родинок, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечники: нейробластома. Таким образом, термин «раковая клетка», как предусмотрено в данном документе, включает клетку, пораженную любым из указанных выше состояний. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или комбинация, раскрытые в данном документе, могут быть использованы для лечения заболеваний, включая ВИЧ, серповидно-клеточную анемию, болезнь «трансплантат против хозяина», острую реакцию «трансплантат против хозяина», хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» и серповидноклеточную анемию.

[0060] Согласно определению Национального института рака, термин «солидная опухоль» означает аномальную массу ткани, которая обычно не содержит кист или жидких участков. Солидные опухоли могут быть доброкачественными (не рак) или злокачественными (рак). Различные типы солидных опухолей названы по типу клеток, которые их образуют. Примерами солидных опухолей являются саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкозы (рак крови) обычно не образуют солидных опухолей.

[0061] Согласно определению Национального института рака, «иммуномодулирующий агент» представляет собой вещество, которое стимулирует или подавляет иммунную систему.

[0062] Термины «лечащий» или «лечение» относятся к любым признакам успеха или уменьшения интенсивности прогрессирования, тяжести и/или длительности заболевания, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление; ремиссия; уменьшение интенсивности симптомов или повышение степени переносимости поражения, заболевания или патологического состояния для пациента; замедление скорости ослабления или ухудшения; менее изнуряющая конечная точка

ухудшения состояния; или улучшение физического или психического благополучия пациента.

[0063] Термин «усиление» относится к увеличению или улучшению функции или активности белка или клетки после введения или контакта с комбинацией, описанной в данном документе, по сравнению с белком или клеткой до такого введения или контакта.

[0064] Термин «введение» относится к акту доставки комбинации или композиции, описанной в данном документе, субъекту такими путями, как пероральное введение, введение через слизистую оболочку, местное введение, суппозиторий, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, подоболочечное, интраназальное или подкожное введение. Парентеральное введение включает внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интрадермальное, подкожное, интраперитонеальное, интравентрикулярное и интракраниальное введение. Введение обычно происходит после начала заболевания, расстройства или состояния или его симптомов, но в некоторых случаях может происходить до начала заболевания, расстройства или состояния или его симптомов (например, введение пациентам, склонным к такому заболеванию, расстройству или состоянию).

[0065] Термин «совместное введение» относится к введению двух или более агентов (например, комбинации, описанной в данном документе, и другого активного агента, такого как описанный в данном документе противораковый агент). Время одновременного введения частично зависит от комбинации и вводимых композиций и может включать одновременное введение, непосредственно перед или сразу после введения одного или нескольких дополнительных видов терапии, например, противораковых терапий, таких как химиотерапия, гормональная терапия, лучевая терапия или иммунотерапия. Соединение по изобретению можно вводить отдельно или можно вводить пациенту совместно. Подразумевается, что совместное введение включает в себя одновременное или последовательное введение соединения отдельно или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, при желании препараты можно также комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации). Описанные в данном документе соединения можно использовать в комбинации друг с другом с другими активными агентами, которые, как известно, полезны при лечении рака.

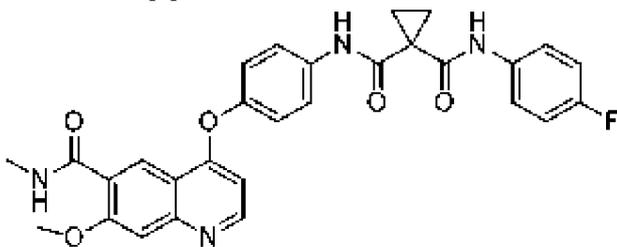
[0066] Термин «противораковый агент» используется в его простом обычном значении и относится к композиции, обладающей противоопухолевыми свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой химиотерапевтическое средство. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой агент, указанный в данном документе, применимый в способах лечения рака. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой агент, одобренный FDA или аналогичным регулирующим органом страны, отличной от США, для лечения рака.

[0067] Термин «химиотерапевтический» или «химиотерапевтический агент» используется в соответствии с его обычным значением и относится к химической композиции или соединению, обладающему противоопухолевыми свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. «Химиотерапия» относится к терапии или схеме, которая включает введение химиотерапевтического или противоракового агента, описанного в данном документе.

[0068] В целом, номенклатура, используемая в данной заявке, основана на соглашениях о наименовании, принятых Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC). Представленные в данном документе химические структуры получены с использованием CHEMDRAW®. Любая открытая валентность, появляющаяся на атоме углерода, кислорода или азота в приведенных в данном документе структурах, указывает на присутствие атома водорода.

АСПЕКТЫ И ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0069] В одном аспекте данное изобретение включает способ лечения рака у субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1:

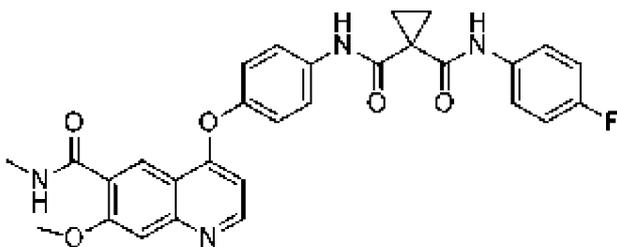


(1)

или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор контрольной точки.

[0070] В одном аспекте изобретение включает способ лечения рака субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1:



(1)

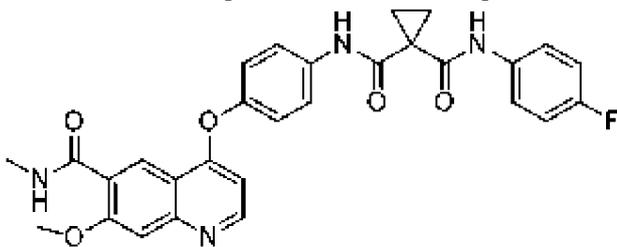
или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически

приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор контрольной точки.

[0071] В другом аспекте изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

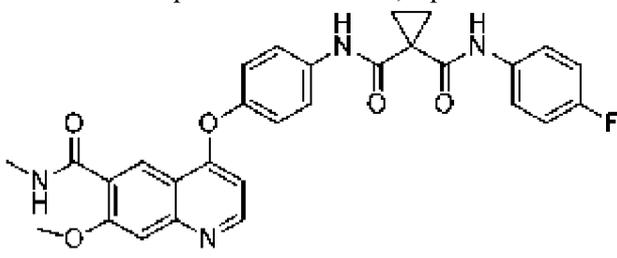
(i) введение субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем Соединение 1 имеет структуру:



(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора контрольной точки.

[0072] В другом аспекте изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем Соединение 1 имеет структуру:



(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора контрольной точки.

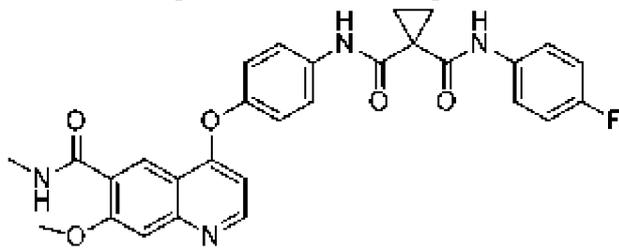
[0073] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0074] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0075] В одном аспекте изобретение включает способ лечения уротелиальной

карциномы у субъекта, включающий:

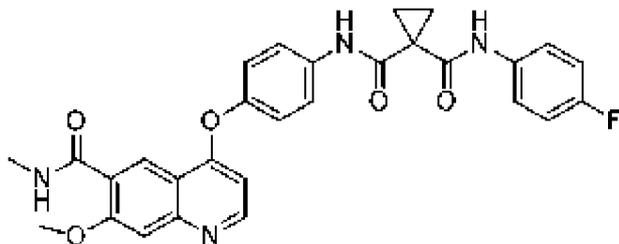
(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем Соединение 1 имеет структуру:



(1)

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора контрольной точки.

[0076] В другом аспекте изобретение включает способ лечения уротелиальной карциномы у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1:



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор контрольной точки.

[0077] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки выбран из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

[0078] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки выбран из ингибитора α PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора α CTLA-4.

[0079] В другом варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, цемиплимаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислейлизумаба, торипалимаба, спартализумаба, достарлимаба, KN035 (Jiangsu Alphamb Biopharmaceuticals Co.), косибелимаба (ранее СК-301), CA-170 (Curis, Inc.), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb Co.) и ипилимумаба.

[0080] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и ниволумаба.

[0081] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки

представляет собой пембролизумаб.

[0082] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ниволумаб.

[0083] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой атезолизумаб.

[0084] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой авелумаб.

[0085] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой цемиплимаб.

[0086] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой камрелизумаб.

[0087] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой синтилимаб.

[0088] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой тислейлизумаб.

[0089] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой торипалимаб.

[0090] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой спартализумаб.

[0091] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой достарлимаб.

[0092] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой KN035.

[0093] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой косибелимаб.

[0094] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой CA-170.

[0095] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой BMS-986189.

[0096] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ипилимумаб.

[0097] В одном варианте осуществления вышеупомянутых аспектов Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально один раз в сутки (qd) или два раза в сутки (bid). В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально один раз в сутки (qd). В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально два раза в сутки (bid).

[0098] Дозировка Соединения 1 в данном документе выражена в эквивалентах свободного основания (FBE, free base equivalents), если не указано иное.

[0099] В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически

вводят более 0 мг и вплоть до 80 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 75 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 70 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 65 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 60 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 55 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 50 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 45 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 40 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 35 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 30 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 25 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 20 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 15 мг Соединения 1 включительно;
вводят более 0 мг и вплоть до 10 мг Соединения 1 включительно; или
вводят более 0 мг и вплоть до 5 мг Соединения 1 включительно.

Твердые формы Соединения 1

[00103] В вышеупомянутых аспектах и вариантах осуществления Соединение 1 можно вводить в виде кристаллической (свободного основания) твердой формы или кристаллической соли.

Кристаллическая твердая форма Соединения 1 (свободное основание)

[00104] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят в виде кристаллического (свободного основания) твердого вещества. В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма I, Форма J, Форма K, Форма L, Форма M, Форма N, Форма O, Форма P или Форма Q. В другом варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма K, Форма O или Форма Q. В другом варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма I, Форма J, Форма L, Форма M, Форма N или Форма P. Кристаллическая твердая форма Соединения 1, охарактеризованная как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма I, Форма J, Форма K, Форма L, Форма M, Форма N, Форма O, Форма P или Форма Q, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[00105] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма А Соединения 1.

[00106] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма В Соединения 1.

[00107] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая

форма характеризуется как Форма С Соединения 1.

[00108] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма D Соединения 1.

[00109] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма E Соединения 1.

[00110] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма F Соединения 1.

[00111] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма G Соединения 1.

[00112] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма H Соединения 1.

[00113] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма I Соединения 1.

[00114] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма J Соединения 1.

[00115] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма K Соединения 1.

[00116] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма L Соединения 1.

[00117] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма M Соединения 1.

[00118] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма N Соединения 1.

[00119] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма O Соединения 1.

[00120] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма P Соединения 1.

[00121] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма Q Соединения 1.

Кристаллические соли соединения 1

[00122] В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят в виде кристаллической соли или его гидрата или сольвата.

[00123] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма A Соединения 1, HCl-форма B Соединения 1, HCl-форма C Соединения 1 или HCl-форма D Соединения 1. Форма кристаллической соли, охарактеризованная как HCl-форма A Соединения 1, HCl-форма B соединения 1, HCl-форма C соединения 1 или HCl-форма D соединения 1, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[00124] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль

характеризуется как HCl-форма A Соединения 1.

[00125] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма B Соединения 1.

[00126] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма C Соединения 1.

[00127] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма D Соединения 1.

[00128] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, содержит кристаллическую соль фумаровой кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая соль фумаровой кислоты Соединения 1 характеризуется как Форма A фумарата Соединения 1 или Форма B гемифумарата Соединения 1. Кристаллическая соль фумаровой кислоты Соединения 1, которая характеризуется как Форма A фумарата Соединения 1 или Форма B гемифумарата Соединения 1, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки для всех целей.

[00129] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как Форма A фумарата Соединения 1.

[00130] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как Форма B гемифумарата Соединения 1.

Фармацевтические композиции Соединения 1

[00131] В вышеупомянутых аспектах и вариантах осуществления изобретения Соединение 1 можно вводить в виде фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение 1 в виде кристаллической (свободного основания) твердой формы. В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит Соединение 1 в виде кристаллической соли.

[00132] В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

[00133] В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 20 процентов до около 40 процентов по массе Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из соли HCl Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 процентов до около 45 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 процентов по массе лактозы;

от около 2 до около 8 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 4 до около 8 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 процента по массе диоксида кремния; и
от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00134] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 20 процентов до около 40 процентов по массе Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из соли HCl Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 процентов до около 45 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 процентов по массе безводной лактозы;

от около 2 до около 8 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 4 до около 8 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00135] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из соли HCl Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 37 процентов до около 43 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 18 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 2 до около 6 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 5 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,2 до около 0,4 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00136] Таким образом, в другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 20 процентов до около 40 процентов по массе Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из соли HCl Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 процентов до около 45 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 процентов по массе лактозы;

от около 2 до около 8 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;
от около 2 до около 8 процентов по массе кроскармеллозы натрия;
от около 0,1 до около 0,5 процента по массе диоксида кремния; и
от около 1 до около 5 процентов по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00137] Таким образом, в другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 20 процентов до около 40 процентов по массе Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из соли HCl Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 процентов до около 45 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 15 до около 25 процентов по массе безводной лактозы;

от около 2 до около 8 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 2 до около 8 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 1 до около 5 процентов по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00138] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе Соединения 1 в виде твердого кристаллического вещества или в виде кристаллической соли, выбранной из группы, состоящей из соли HCl Соединения 1, фумаровой соли Соединения 1 и соли фосфорной кислоты Соединения 1;

от около 35 процентов до около 40 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 16 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00139] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции по данному описанию содержат Соединение 1 в виде кристаллического твердого вещества (свободного основания).

[00140] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма I, Форма J, Форма K, Форма L, Форма M, Форма N, Форма O, Форма P или Форма Q. В другом варианте осуществления изобретения

кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма K, Форма O или Форма Q. В другом варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма Соединения 1 характеризуется как Форма I, Форма J, Форма L, Форма M, Форма N или Форма P. Кристаллическая твердая форма Соединения 1, охарактеризованная как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма I, Форма J, Форма K, Форма L, Форма M, Форма N, Форма O, Форма P или Форма Q, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки для всех целей.

[00141] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма А Соединения 1.

[00142] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма В Соединения 1.

[00143] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма С Соединения 1.

[00144] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма D Соединения 1.

[00145] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма Е Соединения 1.

[00146] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма F Соединения 1.

[00147] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма G Соединения 1.

[00148] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма H Соединения 1.

[00149] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма I Соединения 1.

[00150] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма J Соединения 1.

[00151] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма K Соединения 1.

[00152] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма L Соединения 1.

[00153] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма M Соединения 1.

[00154] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма N Соединения 1.

[00155] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма O Соединения 1.

[00156] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая

форма характеризуется как Форма Р Соединения 1.

[00157] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая твердая форма характеризуется как Форма Q Соединения 1.

[00158] В другом варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции по данному описанию содержат Соединение 1 в виде кристаллической соли или его гидрата или сольвата.

[00159] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма А Соединения 1, HCl-форма В Соединения 1, HCl-форма С Соединения 1 или HCl-форма D Соединения 1. Форма кристаллической соли, охарактеризованная как HCl-форма А Соединения 1, HCl-форма В соединения 1, HCl-форма С соединения 1 или HCl-форма D соединения 1, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

[00160] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма А Соединения 1.

[00161] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма В Соединения 1.

[00162] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма С Соединения 1.

[00163] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как HCl-форма D Соединения 1.

[00164] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, содержит кристаллическую соль фумаровой кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая соль фумаровой кислоты Соединения 1 характеризуется как Форма А фумарата Соединения 1 или Форма В гемифумарата Соединения 1. Кристаллическая соль фумаровой кислоты Соединения 1, которая характеризуется как Форма А фумарата Соединения 1 или Форма В гемифумарата Соединения 1, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки для всех целей.

[00165] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как Форма А фумарата Соединения 1.

[00166] В одном варианте осуществления изобретения кристаллическая соль характеризуется как Форма В гемифумарата Соединения 1.

[00167] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит кристаллическую соль фосфорной кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая соль фосфорной кислоты Соединения 1 характеризуется как Форма А фосфата Соединения 1. Кристаллическая соль фосфорной кислоты Соединения 1, охарактеризованная как Форма А фосфата Соединения 1, раскрыта в WO 2020/123800, содержание которого включено в

данный документ в полном объеме посредством ссылки для всех целей.

[00168] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе гемифумаратной соли Соединения 1;

от около 37 процентов до около 43 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 18 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 2 до около 6 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 5 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,2 до около 0,4 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00169] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;

от около 37 процентов до около 43 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 18 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 2 до около 6 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 5 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,2 до около 0,4 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00170] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

около 27,75 процентов по массе гемифумаратной соли Соединения 1;

около 41,47 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

около 20,73 процентов по массе безводной лактозы;

около 3 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

около 6 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

около 0,3 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

около 0,75 процента по массе стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

[00171] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

около 27,75 процентов по массе Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;

около 41,47 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

около 20,73 процентов по массе безводной лактозы;

около 3 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;
около 6 процентов по массе кроскармеллозы натрия;
около 0,3 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и
около 0,75 процента по массе стеарата магния; и необязательно
пленочное покрытие.

[00172] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от 20 до 25 мг гемифумаратной соли Соединения 1;
от 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 15 до 18 мг безводной лактозы;
от 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и
от 0,5 до 0,7 мг стеарата магния; и необязательно
от 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00173] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от 20 до 25 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
от 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 15 до 18 мг безводной лактозы;
от 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и
от 0,5 до 0,7 мг стеарата магния; и необязательно
от 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00174] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

22,20 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
от 30 до 35 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 15 до 18 мг безводной лактозы;
от 1,5 до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 4 до 6 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и
от 0,5 до 0,7 мг стеарата магния; и необязательно
от 2 до 6 мг пленочного покрытия.

[00175] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

22,20 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
33,17 мг микрокристаллической целлюлозы;
16,59 мг безводной лактозы;

2,4 мг гидроксипропилцеллюлозы;
4,8 мг кроскармеллозы натрия;
0,24 мг коллоидного диоксида кремния; и
0,6 мг стеарата магния; и необязательно
3,2 мг пленочного покрытия.

[00176] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе гемифумаратной соли Соединения 1;

от около 35 процентов до около 40 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 16 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00177] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;

от около 35 процентов до около 40 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 16 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00178] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

около 27,75 процентов по массе гемифумаратной соли Соединения 1;

около 38,63 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

около 19,32 процентов по массе безводной лактозы;

около 5 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

около 6 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

около 0,3 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и

около 3 процента по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00179] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая

композиция таблетки содержит:

около 27,75 процентов по массе Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
около 38,63 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;
около 19,32 процентов по массе безводной лактозы;
около 5 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;
около 6 процентов по массе кроскармеллозы натрия;
около 0,3 процента по массе коллоидного диоксида кремния; и
около 3 процента по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

[00180] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от 20 до 25 мг гемифумаратной соли Соединения 1;
от 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 15 до 20 мг безводной лактозы;
от 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и
от 2 до 4 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00181] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от 20 до 25 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
от 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 15 до 20 мг безводной лактозы;
от 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и
от 2 до 4 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00182] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

22,20 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
от 30 до 40 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 15 до 20 мг безводной лактозы;
от 3 до 7 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 3 до 7 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,1 до 0,3 мг коллоидного диоксида кремния; и
от 2 до 4 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от 2 до 5 мг пленочного покрытия.

[00183] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая

композиция таблетки содержит:

22,20 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
30,9 мг микрокристаллической целлюлозы;
15,46 мг безводной лактозы;
4 мг гидроксипропилцеллюлозы;
4,8 мг кроскармеллозы натрия;
0,24 мг коллоидного диоксида кремния; и
2,4 мг стеариновой кислоты; и необязательно
3,2 мг пленочного покрытия.

[00184] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от 83 до 93 мг гемифумаратной соли Соединения 1;
от 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 60 до 80 мг безводной лактозы;
от 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,5 до 1,5 коллоидного диоксида кремния; и
от 8 до 16 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00185] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

от 83 до 93 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
от 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 60 до 80 мг безводной лактозы;
от 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,5 до 1,5 коллоидного диоксида кремния; и
от 8 до 16 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00186] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция таблетки содержит:

88,78 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
от 120 до 150 мг микрокристаллической целлюлозы;
от 60 до 80 мг безводной лактозы;
от 12 до 30 мг гидроксипропилцеллюлозы;
от 12 до 30 мг кроскармеллозы натрия;
от 0,5 до 1,5 коллоидного диоксида кремния; и
от 8 до 16 мг стеариновой кислоты; и необязательно
от 8 до 14 мг пленочного покрытия.

[00187] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая

композиция таблетки содержит:

- 88,78 мг Формы В гемифумаратной соли Соединения 1;
- 123,62 мг микрокристаллической целлюлозы;
- 61,82 мг безводной лактозы;
- 16 мг гидроксипропилцеллюлозы;
- 19,2 мг кроскармеллозы натрия;
- 0,96 мг коллоидного диоксида кремния; и
- 9,6 мг стеариновой кислоты; и необязательно
- 12,8 мг пленочного покрытия.

[00188] В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят в виде фармацевтической композиции в форме таблетки, как показано в следующей таблице.

Ингредиент	Композиция	
	% масс./масс.	мг/единичная доза
Соединение 1	27,75	20 ¹
Микрокристаллическая целлюлоза, РН-102	41,47	33,17
Лактоза безводная, 60М	20,73	16,59
Гидроксипропилцеллюлоза, EXF	3,00	2,40
Кроскармеллоза натрия	6,00	4,80
Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,24
Стеарат магния (не бычий)	0,75	0,60
Общая масса ядра таблетки		80,00
Опадры® II синий (85F105057)	4,00	3,20
Общая масса таблетки с покрытием		83,20

¹ 20 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 22,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

[00189] В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят в виде фармацевтической композиции в форме таблетки, как показано в следующей таблице.

Ингредиент	Композиция		
	% масс./масс.	мг/единичная доза	
		20 мг	80 мг
Соединение 1	27,75	20 ¹	80 ²
Микрокристаллическая целлюлоза, РН-102	38,63	30,90	123,62
Лактоза безводная, 60М	19,32	15,46	61,82
Гидроксипропилцеллюлоза, ЕХF	5,00	4,00	16,00
Кроскармеллоза натрия	6,00	4,80	19,20
Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,24	0,96
Стеариновая кислота 50	3,00	2,40	9,60
Общая масса ядра таблетки		80,0	320,0
Opadry® II синий (85F105057)	4,00	3,20	12,80
Общая масса таблетки с покрытием		83,2	332,8

¹ 20 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 22,20 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

² 80 мг свободного основания Соединения 1 эквивалентны 88,78 мг гемифумаратной соли Соединения 1.

[00190] Любой из представленных выше составов можно отрегулировать в соответствии с желаемой дозой Соединения 1. Таким образом, количество каждого из ингредиентов состава может быть пропорционально отрегулировано для получения состава в виде таблетки, содержащего различные количества Соединения 1, как указано в предыдущих абзацах.

Лечение рака

[00191] В вышеупомянутых аспектах и вариантах осуществления изобретения Соединение 1 вводят вместе с ингибитором контрольной точки и, необязательно, дополнительным иммуномодулирующим средством для лечения рака.

[00192] В вышеупомянутых аспектах и вариантах осуществления изобретения Соединение 1 вводят в виде отдельного агента для лечения рака.

[00193] В одном варианте осуществления изобретения рак выбран из рака сердца, рака головы и шеи, рака легких, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочеполового тракта, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи и рак надпочечников.

[00194] В другом варианте осуществления изобретения рак сердца выбран из ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы, миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы.

[00195] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак головы и шеи выбран из плоскоклеточных карцином головы и шеи, рака гортани и гортаноглотки, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, рака слюнных желез, рака ротовой полости и ротоглотки.

[00196] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак легких выбран из бронхогенного рака, выбранного из плоскоклеточного, недифференцированного мелкоклеточного, недифференцированного крупноклеточного, аденокарциномы и немелкоклеточного рака легкого; альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы и мезотелиомы.

[00197] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак толстой кишки выбирают из колоректального рака, аденокарциномы, желудочно-кишечных стромальных опухолей, лимфомы, карциноидов и синдрома Тюрко.

[00198] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак желудочно-кишечного тракта выбран из рака желудка, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, плоскоклеточного рака пищевода, аденокарциномы пищевода, лейомиосаркомы пищевода, лимфомы пищевода, рака желудка, лимфомы желудка, лейомиосаркомы желудка, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, инсулиномы поджелудочной железы, глюкагономы поджелудочной железы, гастриномы поджелудочной железы, карциноидных опухолей поджелудочной железы, випомы, аденокарциномы тонкой кишки, лимфомы тонкой кишки, карциноидных опухолей тонкой кишки, саркомы Карпозии тонкой кишки, лейомиомы тонкой кишки, гемангиомы тонкой кишки, липомы тонкой кишки, нейрофибромы тонкой кишки, фибромы тонкой кишки, аденокарциномы толстой кишки, тубулярной аденомы толстой кишки, ворсинчатой аденомы толстой кишки, гамартомы толстой кишки и лейомиомы толстой кишки.

[00199] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак молочной железы выбран из метастатического рака молочной железы, протоковой карциномы *in situ*, инвазивной протоковой карциномы, тубулярной карциномы, медуллярной карциномы, муцинозной карциномы, лобулярной карциномы *in situ* и тройного негативного рака молочной железы.

[00200] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак мочевого пузыря выбран из аденокарциномы почки, нефробластомы почки, лимфомы почки, почечно-клеточного рака, плоскоклеточного рака мочевого пузыря или уретры, переходно-клеточного рака мочевого пузыря или уретры, аденокарциномы мочевого пузыря или уретры, уротелиальной карциномы мочевого пузыря или уретры, аденокарциномы предстательной железы, саркомы предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, семиномы, тератомы яичка, эмбриональной карциномы, тератокарциномы яичка, хориокарциномы яичка, саркомы яичка, интерстициально-клеточной карциномы яичка, фибромы яичка, фиброаденомы яичка, аденоматоидной опухоли яичка, липомы яичка, светлоклеточной карциномы и папиллярной карциномы.

[00201] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак печени выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы и гемангиомы.

[00202] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак костей выбран из остеогенной саркомы, фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы, саркомы из ретикулярных клеток, множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы, доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонной остеомы и гигантоклеточных опухолей.

[00203] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак щитовидной железы выбран из медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, папиллярного рака щитовидной железы, фолликулярного рака щитовидной железы, рака клеток Гюртле и анапластического рака щитовидной железы.

[00204] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак нервной системы выбран из остеомы черепа, гемангиомы черепа, гранулемы черепа, ксантомы черепа, деформирующего остеоита черепа, менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза мозговых оболочек, астроцитомы головного мозга, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы головного мозга, герминомы [пинеаломы], мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей головного мозга, нейрофибромы спинного мозга, менингиомы и саркомы головного мозга.

[00205] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения гинекологический рак выбран из рака эндометрия, карциномы шейки матки, предопухолевого дисплазии шейки матки, карцином яичников, выбранных из серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы и неклассифицированной карциномы яичников, гранулезно-текальноклеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы и злокачественной тератомы; плоскоклеточной карциномы наружных женских половых органов, внутриэпителиальной карциномы наружных женских половых органов, аденокарциномы наружных женских половых органов, фибросаркомы наружных женских половых органов, меланомы наружных женских половых органов, светлоклеточной карциномы влагалища, плоскоклеточной карциномы влагалища, эмбриональной рабдомиосаркомы и карциномы фаллопиевых труб.

[00206] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения гематологический рак выбран из миелоидного лейкоза [острого и хронического], острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, миелолипролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы [злокачественной лимфомы].

[00207] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак кожи выбран из злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, родинок, диспластических невусов, липомы, ангиомы,

дерматофибромы, келоидов и псориаза.

[00208] В одном варианте осуществления рак выбран из рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи и рака надпочечников.

[00209] В дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль.

[00210] В дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль, которая является неоперабельной, местно-распространенной, метастатической или рецидивирующей.

[00211] В дополнительном варианте осуществления изобретения солидная опухоль является нерезектабельной или метастатической, а продлевающих жизнь терапий не существует, или доступные в настоящее время терапии являются непереносимыми или более неэффективными.

[00212] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак или солидная опухоль являются ICI-резистентными.

[00213] В другом дополнительном варианте осуществления рак или солидная опухоль являются резистентными к платине.

[00214] В дополнительном варианте осуществления изобретения солидная опухоль представляет собой саркому, карциному или лимфому.

[00215] В дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой прогрессирующую светлоклеточную карциному почки, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы или резистентный к кастрации рак предстательной железы.

[00216] В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой прогрессирующую светлоклеточную карциному почки.

[00217] В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой нерезектабельную прогрессирующую или метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному.

[00218] В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой несветлоклеточную почечно-клеточную карциному.

[00219] В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой прогрессирующую несветлоклеточную почечно-клеточную карциному.

[00220] В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой нерезектабельную прогрессирующую или метастатическую несветлоклеточную почечно-клеточную карциному.

[00221] В одном варианте осуществления изобретения нерезектабельная прогрессирующая или метастатическая несветлоклеточная почечно-клеточная карцинома включает папиллярную почечно-клеточную карциному, неклассифицированную почечно-клеточную карциному и саркоматоидную почечно-клеточную карциному.

[00222] В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой гормон-рецептор-положительный рак молочной железы.

[00223] В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной железы.

[00224] В дополнительном варианте осуществления изобретения устойчивый к кастрации рак предстательной железы является метастатическим.

[00225] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак надпочечника представляет собой нейробластому.

[00226] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой уротелиальную карциному.

[00227] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения уротелиальная карцинома представляет собой местно-распространенную или метастатическую переходно-клеточную карциному уротелия.

[00228] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой прогрессирующую уротелиальную карциному.

[00229] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой метастатическую уротелиальную карциному.

[00230] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой ICI-рефрактерную уротелиальную карциному.

[00231] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой рефрактерную к платине уротелиальную карциному.

[00232] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой уротелиальную карциному почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или уретры.

[00233] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой уротелиальную карциному почечной лоханки.

[00234] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой уротелиальную карциному мочеточника.

[00235] В другом дополнительном варианте осуществления рак представляет собой уротелиальную карциному уретры.

[00236] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой уротелиальную карциному мочевого пузыря.

[00237] В другом варианте осуществления изобретения рак выбран из рака эндометрия, саркомы, нейроэндокринной опухоли, рака яичников, колоректального рака, НСС, NSCLC, рака желудка и меланомы.

[00238] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой рак

эндометрия.

[00239] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой саркому.

[00240] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой нейроэндокринную опухоль.

[00241] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой рак яичника.

[00242] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой колоректальный рак.

[00243] В другом варианте осуществления изобретения колоректальный рак представляет собой правосторонний колоректальный рак (RCRC, right-sided colorectal cancer) или левосторонний колоректальный рак (LCRC, left-sided colorectal cancer).

[00244] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

[00245] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[00246] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой рак желудка.

[00247] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой меланому.

[00248] В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль. В дополнительном варианте осуществления изобретения рак представляет собой нерезектабельную прогрессирующую или метастатическую солидную опухоль. В другом варианте осуществления изобретения солидная опухоль представляет собой рак мочеполовой системы. В другом варианте осуществления изобретения рак мочеполовой системы выбран из группы, состоящей из светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC, clear cell renal cell carcinoma), несветлоклеточной почечно-клеточной карциномы (nccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma), уротелиальной карциномы (UC, urothelial carcinoma, ранее не подвергавшейся и подвергавшейся лечению ICI) и метастатического резистентного к кастрации рака предстательной железы (mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer).

[00249] В одном варианте осуществления изобретения субъект представляет собой человека.

[00250] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и ингибитор контрольной точки, или фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор контрольной точки, вводят одновременно, последовательно или отдельно.

[00251] В одном варианте осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и

ингибитор контрольной точки, или фармацевтическую композицию, содержащую иммуномодулирующий агент, вводят одновременно, последовательно или раздельно. В варианте осуществления изобретения иммуномодулирующий агент выбран из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4 и агента, нацеленного на ИЛ-2.

[00252] В одном варианте осуществления изобретения способ дополнительно включает оценивание лечения указанной комбинированной терапией по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, ослаблению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, отсрочке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, уменьшению частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или ослаблению тяжести вторичных эффектов заболевания, остановке роста опухоли и регрессии опухоли, увеличению времени до прогрессирования (ВДП), увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), увеличению общей частоты ответов, увеличению общей выживаемости (ОВ) или увеличению длительности ответа (DOR, duration of response), изменению маркеров опухоли относительно исходного уровня.

[00253] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не подвергался никакому другому противораковому лечению. В другом варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не подвергался лечению ингибитором PD-1. В другом варианте осуществления способ включает лечение рака, который ранее подвергался лечению ингибитором PD-1. В другом варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее лечили пембролизумабом, ниволумабом, атезолизумабом, дурвалумабом, авелумабом, цемиплимабом, камрелизумабом, синтилимабом, тислейлизумабом, торипалимабом, спартализумабом, достарлимабом, KN035, косибелимабом, CA-170 (Curis, Inc.) или BMS-986189. В другом варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не лечили пембролизумабом, ниволумабом, атезолизумабом, дурвалумабом, авелумабом, цемиплимабом, камрелизумабом, синтилимабом, тислейлизумабом, торипалимабом, спартализумабом, достарлимабом, KN035, косибелимабом, CA-170 (Curis, Inc.) или BMS-986189.

[00254] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее лечили ингибитором PD-1, при этом лечение первоначально приводило к частичному ответу, но позже развивалась резистентность к PD-1 с прогрессированием заболевания.

[00255] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее лечили ингибитором PD-1, при этом лечение первоначально приводило к стабильному заболеванию, но позже развивалась резистентность к PD-1 с прогрессированием заболевания.

[00256] В одном варианте осуществления способ включает лечение рака, который

ранее лечили ингибитором PD-1, при этом лечение первоначально приводило к полному ответу, но позже развивалась резистентность к PD-1 с прогрессированием заболевания.

[00257] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее лечили ингибитором PD-1, при этом лечение не приводило к ответу на лечение.

[00258] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не лечили ингибитором PD-1, при этом лечение первоначально приводило к частичному ответу, но позже развивалась резистентность к PD-1 с прогрессированием заболевания.

[00259] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не лечили ингибитором PD-1, при этом лечение первоначально приводило к стабильному заболеванию, но позже развивалась резистентность к PD-1 с прогрессированием заболевания.

[00260] В одном варианте осуществления способ включает лечение рака, который ранее не лечили ингибитором PD-1, при этом лечение первоначально приводило к полному ответу, но позже развивалась резистентность к PD-1 с прогрессированием заболевания.

[00261] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не лечили ингибитором PD-1, при этом лечение не приводило к ответу на лечение.

[00262] В варианте осуществления раскрытия ингибитор контрольной точки или ингибитор PD-1 в комбинации с неполиморфной формой, кристаллической формой или кристаллической солевой формой Соединения 1 применяют для уменьшения или ингибирования метастазирования первичной опухоли или рака в другие участки, или образования или приживаемости метастатических опухолей или видов рака в других участках, удаленных от первичной опухоли или рака, тем самым подавляя или уменьшая рецидив опухоли или рака или прогрессирование опухоли или рака.

[00263] В дополнительном варианте осуществления раскрытия в данном документе предложена комбинированная терапия для лечения рака, которая включает неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1 и ингибитор контрольной точки или PD-1 со способностью вызывать сильные и продолжительные иммунные ответы с повышенным терапевтическим эффектом и более контролируемой токсичностью.

[00264] В дополнительном варианте осуществления раскрытия в данном документе предложена комбинированная терапия для лечения рака, которая включает неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1 и ингибитора иммунных контрольных точек или PD-1. В варианте осуществления раскрытия в данном документе предложен способ лечения рака и/или профилактики приживаемости метастазов путем применения неполиморфной формы, кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1 по настоящему изобретению, которое действует синергетически с ингибитором контрольной

точки.

[00265] В дополнительных вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложены способы для одного или более из следующего: 1) уменьшения или ингибирования роста, пролиферации, подвижности или инвазивности опухолевых или раковых клеток, которые потенциально или фактически приводят к развитию метастазов, 2) уменьшения или ингибирования образования или приживаемости метастазов, возникших из первичной опухоли или рака в одном или нескольких других участках, положениях или областях, отличных от первичной опухоли или рака; 3) уменьшения или ингибирования роста или пролиферации метастазов в одном или более других участках, положениях или областях, отличных от первичной опухоли или рака, после того, как метастаз образовался или прижился, 4) уменьшения или ингибирования образования или приживаемости дополнительных метастазов после образования или приживаемости метастазов, 5) длительной общей выживаемости, 6) длительной выживаемости без прогрессирования или 7) стабилизации заболевания. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, неполиморфной формы, кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1 по настоящему изобретению в комбинации с ингибитором контрольной точки, как описано в данном документе.

[00266] В варианте осуществления настоящего раскрытия введение неполиморфной формы, кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1 в комбинации с ингибитором контрольной точки или ингибитором PD-1 обеспечивает обнаруживаемое или измеримое улучшение состояния конкретного субъекта, такое как облегчение или нормализацию одного или более неблагоприятных (физических) симптомов или последствий, ассоциированных с наличием клеточного пролиферативного или клеточного гиперпролиферативного нарушения, неоплазии, опухоли или рака или метастазов, т.е. терапевтический эффект или благоприятное воздействие.

[00267] Терапевтический польза или положительный эффект представляют собой любое объективное или субъективное, проходящее, временное или долгосрочное улучшение состояния или патологии, или отложенное начало, снижение тяжести, продолжительности или частоты неблагоприятных симптомов, ассоциированных или вызванных пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Они могут приводить к повышенной выживаемости. Удовлетворительная клиническая конечная точка способа лечения в соответствии с настоящим раскрытием достигается, например, когда имеет место постепенное или частичное снижение тяжести, продолжительности или частоты одной или нескольких сопутствующих патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, или ингибирование или отмена одного или нескольких физиологических, биохимических или клеточных проявлений или характеристик пролиферации клеток или клеточного гиперпролиферативного нарушения, такого как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Таким образом, терапевтическая польза или улучшение может заключаться, но не ограничиваясь ими, в разрушении целевых пролиферирующих клеток

(например, неоплазия, опухоль или рак или метастазирование) или устранении одной или нескольких, большинства или всех патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с или вызванных пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Однако терапевтический эффект или улучшение не обязательно должны заключаться в излечении или полном разрушении всех целевых пролиферирующих клеток (например, неоплазии, опухоли или рака или метастазов) или устранении всех патологий, неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с или вызванных пролиферацией клеток или клеточным гиперпролиферативным нарушением, таким как неоплазия, опухоль или рак или метастазирование. Например, частичное разрушение опухолевой или раковой клеточной массы или стабилизация опухолевой или раковой массы, размера или количества клеток путем ингибирования прогрессирования или обострения опухоли или рака может снизить смертность и продлить продолжительность жизни, хотя бы на несколько дней, недель или месяцев, даже если часть или основная масса опухоли или рака, размер или количество клеток сохраняются.

[00268] Конкретные неограничивающие примеры терапевтической пользы включают уменьшение неоплазии, опухоли или рака или объема метастазов (размера или массы клеток) или количества клеток; ингибирование или предупреждение увеличения объема неоплазии, опухоли или рака (например, стабилизацию); замедление или ингибирование прогрессирования, обострения или метастазирования неоплазии, опухоли или рака; или ингибирование пролиферации, роста или метастазирования неоплазии, опухоли или рака.

[00269] В варианте осуществления раскрытия введение ингибитора контрольной точки или ингибитора PD-1 в комбинированной терапии с неполиморфной формой, кристаллической формой или кристаллической солевой формой Соединения 1 обеспечивает обнаруживаемое или измеримое улучшение или общий ответ в соответствии с irRC (полученные на основе оценок ответа в определенный момент времени и основанные на опухолевой нагрузке), включая одно или более из следующего: (i) полное исчезновение, согласно irCR, всех поражений, измеримых или не подлежащих измерению, и отсутствие новых очагов (подтверждение повторной, последовательной оценкой не менее чем через 4 недели после даты первого документального подтверждения), (ii) снижение, согласно irPR, опухолевой нагрузки на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем (подтвержденное последовательной оценкой по меньшей мере через 4 недели после первого документального подтверждения).

[00270] Необязательно любой способ, описанный в данном документе, может не оказывать действия немедленно. Например, за лечением может последовать увеличение количества или массы неоплазии, опухолевых или раковых клеток, но со временем может произойти возможная стабилизация или уменьшение массы опухолевых клеток, размера или количества клеток у конкретного субъекта.

[00271] Дополнительные неблагоприятные симптомы и осложнения,

ассоциированные с неоплазией, опухолью, раком и метастазированием, которые можно подавить, ослабить, уменьшить, отсрочить или предотвратить, включают, например, тошноту, отсутствие аппетита, сонливость, боль и дискомфорт. Таким образом, частичное или полное уменьшение или снижение тяжести, продолжительности или частоты неблагоприятных симптомов или осложнений, ассоциированных с или вызванных клеточным гиперпролиферативным нарушением, улучшение качества жизни и/или благополучия субъекта, например, повышения энергии, аппетита, психологического благополучия представляют собой конкретные неограничивающие примеры терапевтической пользы.

[00272] Таким образом, терапевтическая польза или улучшение могут также включать субъективное улучшение качества жизни субъекта, подлежащего лечению. В дополнительном варианте осуществления изобретения способ продлевает или увеличивает продолжительность жизни (выживаемость) субъекта. В дополнительном варианте осуществления изобретения способ улучшает качество жизни субъекта.

[00273] В одном варианте осуществления изобретения введение ингибитора контрольной точки или ингибитора PD-1 в комбинированной терапии с неполиморфной формой, кристаллической формой или кристаллической солевой формой Соединения 1 приводит к клинически значимому улучшению одного или нескольких маркеров статуса и прогрессирования заболевания, выбранных из одного или более из следующего: (i) общей выживаемости, (ii) выживаемости без прогрессирования заболевания, (iii) общей частоты ответов, (iv) ослабления метастатического заболевания, (v) уровней циркулирующих опухолевых антигенов, таких как углеводный антиген 19,9 (CA19.9) и раково-эмбриональный антиген (CEA) или другие в зависимости от опухоли, (vi) состояния питания (вес, аппетит, сывороточный альбумин), (vii) контроля боли или применения анальгетиков и (viii) соотношения CRP/альбумин.

[00274] Лечение неполиморфной формой, кристаллической формой или кристаллической солевой формой Соединения 1 в комбинации с ингибитором контрольной точки или ингибитором PD-1 вызывает более сложный иммунитет, включая не только развитие врожденного иммунитета и иммунитета 1 типа, но также иммунорегуляцию, которая более эффективно восстанавливает соответствующие иммунные функции.

Комбинация Соединения 1 с ингибитором контрольной точки

Комбинация Соединения 1 с атезолизумабом

[00275] В вышеупомянутых аспектах и вариантах осуществления изобретения Соединение 1 вводят вместе с ингибитором контрольной точки и, необязательно, дополнительным иммуномодулирующим агентом для лечения рака.

[00276] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой атезолизумаб.

[00277] В одном варианте осуществления изобретения включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или

его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества атезолизумаба.

[00278] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества атезолизумаба.

[00279] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения серповидно-клеточной анемии, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством атезолизумаба или фармацевтической композиции, содержащей атезолизумаб.

[00280] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством атезолизумаба или фармацевтической композиции, содержащей атезолизумаб.

[00281] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и атезолизумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую атезолизумаб, вводят одновременно, последовательно или отдельно.

[00282] В одном варианте осуществления изобретения рак выбран из рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочеполового тракта, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи, уротелиальной карциномы и рака надпочечников.

[00283] В одном варианте осуществления изобретения вводимое количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от более 0,0 мг до 100

мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 95 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 90 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 85 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 80 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 75 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 70 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 65 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 60 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 55 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 50 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 45 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 40 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 35 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 30 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 25 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 20 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 15 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 10 мг Соединения 1 включительно; или до 5 мг Соединения 1 включительно. В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят два раза в сутки.

[00284] В одном варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят субъекту внутривенно (в/в). В другом варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят субъекту путем парентеральной инъекции.

[00285] В одном варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения. В дополнительном варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят один раз каждые две недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят один раз каждые три недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят один раз каждые четыре недели в течение всего периода лечения.

[00286] В одном варианте осуществления изобретения доза атезолизумаба составляет от около 800 мг до около 1700 мг.

[00287] В одном варианте осуществления изобретения доза атезолизумаба составляет около 840 мг, вводимая один раз в две недели, около 1200 мг, вводимая один раз в три недели, или 1680 мг, вводимая один раз в четыре недели.

[00288] В одном варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, причем лекарственная форма содержит 840 мг, 1200 мг или 1680 мг атезолизумаба, воду, ледяную уксусную кислоту, L-гистидин, полисорбат 20 и сахарозу.

[00289] В одном варианте осуществления изобретения атезолизумаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, при этом лекарственная форма продается как Tecentriq®.

Комбинация Соединения 1 с авелумабом

[00290] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой авелумаб.

[00291] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества авелумаба.

[00292] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества авелумаба.

[00293] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения серповидно-клеточной анемии, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством авелумаба или фармацевтической композиции, содержащей авелумаб.

[00294] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством авелумаба или фармацевтической композиции, содержащей авелумаб.

[00295] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения уротелиальной карциномы у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества авелумаба.

[00296] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения уротелиальной карциномы у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством авелумаба или фармацевтической композиции, содержащей авелумаб.

[00297] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и авелумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую авелумаб, вводят одновременно, последовательно или раздельно.

[00298] В одном варианте осуществления изобретения рак выбран из рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи, уротелиальной карциномы и рака надпочечников.

[00299] В одном варианте осуществления изобретения уротелиальная карцинома представляет собой местно-распространенную или метастатическую переходно-клеточную карциному уротелия. В другом варианте осуществления изобретения уротелиальная карцинома представляет собой прогрессирующую уротелиальную карциному. В другом варианте осуществления изобретения уротелиальная карцинома представляет собой уротелиальную карциному почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или уретры.

[00300] В одном варианте осуществления изобретения вводимое количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от более 0,0 мг до 100 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 95 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 90 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 85 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 80 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 75 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 70 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 65 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 60 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 55 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 50 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 45 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 40 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 35 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 30 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 25 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 20 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 15 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 10 мг Соединения 1 включительно; или до 5 мг Соединения 1 включительно. В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте реализации изобретения Соединение 1 вводят два раза в сутки.

[00301] В одном варианте осуществления изобретения авелумаб вводят субъекту внутривенно (в/в). В другом варианте осуществления изобретения авелумаб вводят

субъекту путем внутривенной инфузии.

[00302] В одном варианте осуществления изобретения авелумаб вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения. В дополнительном варианте осуществления изобретения авелумаб вводят один раз каждые две недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения авелумаб вводят один раз каждые три недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения авелумаб вводят один раз каждые четыре недели в течение всего периода лечения.

[00303] В одном варианте осуществления изобретения доза авелумаба составляет от около 500 мг до около 1700 мг.

[00304] В одном варианте осуществления изобретения доза авелумаба составляет около 800 мг, вводимая один раз в две недели, около 1200 мг, вводимая один раз в три недели, или 1600 мг, вводимая один раз в четыре недели.

[00305] В одном варианте осуществления изобретения доза авелумаба составляет около 800 мг, вводимая один раз каждые две недели.

[00306] В одном варианте осуществления изобретения авелумаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, при этом лекарственная форма продается как Bavencio®.

[00307] В одном варианте осуществления изобретения субъект представляет собой человека.

[00308] В одном варианте осуществления изобретения субъект с прогрессирующей уротелиальной карциномой имеет стадию IV заболевания в соответствии с критериями стадирования AJCC TNM (8-е издание, 1 января 2018 г.).

[00309] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и авелумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую авелумаб, вводят одновременно, последовательно или отдельно.

[00310] В одном варианте осуществления изобретения комбинацию Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и авелумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую авелумаб, вводят в качестве поддерживающей терапии субъекту с прогрессирующей уротелиальной карциномой.

[00311] В одном варианте осуществления изобретения субъект с прогрессирующей уротелиальной карциномой получал двойную химиотерапию первой линии на основе платины перед поддерживающей терапией.

[00312] В одном варианте осуществления изобретения двухкомпонентная химиотерапия на основе препаратов платины первой линии включает гемцитабин+цисплатин и/или гемцитабин+карбоплатин.

[00313] В одном варианте осуществления изобретения комбинацию Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтическую композицию,

содержащую Соединение 1 и авелумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую авелумаб, вводят в качестве терапии второй линии или третьей линии субъекту с прогрессирующей уротелиальной карциномой.

[00314] В одном варианте осуществления субъект с прогрессирующей уротелиальной карциномой получал двухкомпонентную химиотерапию первой линии на основе платины перед терапией второй линии или третьей линии.

[00315] В одном варианте осуществления изобретения двухкомпонентная химиотерапия на основе препаратов платины первой линии включает гемцитабин+цисплатин и/или гемцитабин+карбоплатин.

[00316] В одном варианте осуществления изобретения субъект с прогрессирующей уротелиальной карциномой получал двухкомпонентную химиотерапию первой линии на основе платины в течение по меньшей мере 4 циклов, но не более 6 циклов.

[00317] В одном варианте осуществления изобретения у субъекта наблюдается прогрессирование после двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины первой линии.

[00318] В одном варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не лечился с помощью предшествующей иммунотерапии ИЛ-2, ИФН- α или любым антителом к PD-1, антителом к PD-L1, антителом к PD-L2, антителом к CD137 или антителом к CTLA-4 (включая ипилиумаб) или любым другим антителом или лекарственным средством, специфически нацеленным на стимуляцию Т-клеток или иммунную контрольную точку. В другом варианте осуществления изобретения способ включает лечение рака, который ранее не подвергался лечению ингибитором PD-1 или PD-L1.

Комбинация Соединения 1 с ниволумабом

[00319] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба.

[00320] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба.

[00321] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения серповидно-клеточной анемии, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтической композиции, содержащей

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество в комбинации с терапевтически эффективным количеством ниволумаба или фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб.

[00322] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, в комбинации с терапевтически эффективным количеством ниволумаба или фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб.

[00323] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и ниволумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую ниволумаб, вводят одновременно, последовательно или раздельно.

[00324] В этих и других вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 360 мг каждые три недели.

[00325] В одном варианте осуществления рак выбран из меланомы, рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи и рака надпочечников. В другом варианте осуществления изобретения рак выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, классической лимфомы Ходжкина, плоскоклеточного рака головы и шеи, уротелиальной карциномы, колоректального рака с высокой микросателлитной нестабильностью и гепатоцеллюлярной карциномы.

[00326] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль. В другом варианте осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из сарком, карцином и лимфом. В дополнительном варианте осуществления изобретения солидная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря. В другом варианте осуществления изобретения рак мочевого пузыря выбран из группы, состоящей из светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), несветлоклеточной почечно-клеточной карциномы (nccRCC), уротелиальной карциномы (UC, ранее не подвергавшейся и подвергавшейся лечению ICI) и метастатического резистентного к кастрации рака предстательной железы (mCRPC).

[00327] Вводимое количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от более 0,0 мг до 100 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до

95 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 90 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 85 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 80 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 75 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 70 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 65 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 60 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 55 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 50 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 45 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 40 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 35 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 30 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 25 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 20 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 15 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 10 мг Соединения 1 включительно; или до 5 мг Соединения 1 включительно. В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят два раза в сутки.

[00328] В одном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят субъекту внутривенно (в/в). В другом варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят субъекту путем внутривенной инфузии.

[00329] В одном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения. В дополнительном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые две недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые три недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые четыре недели в течение всего периода лечения.

[00330] В одном варианте осуществления изобретения доза ниволумаба составляет от около 50 мг до около 500 мг.

[00331] В одном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, при этом лекарственная форма продается как OPDIVO®.

Комбинация Соединения 1 с другими ингибиторами контрольной точки

[00332] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой пембролизумаб.

[00333] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества пембролизумаба.

[00334] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком

лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством пембролизумаба или фармацевтической композиции, содержащей пембролизумаб.

[00335] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и пембролизумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую пембролизумаб, вводят одновременно, последовательно или раздельно.

[00336] В одном варианте осуществления рак выбран из меланомы, рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи и рака надпочечников. В другом варианте осуществления изобретения рак выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи, классической лимфомы Ходжкина, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, рака с высокой микросателлитной нестабильностью, рака желудка, рака пищевода, рака шейки матки, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, почечно-клеточной карциномы, уротелиальной карциномы или рака эндометрия.

[00337] Вводимое количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от более 0,0 мг до 100 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 95 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 90 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 85 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 80 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 75 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 70 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 65 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 60 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 55 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 50 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 45 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 40 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 35 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 30 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 25 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 20 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 15 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 10 мг Соединения 1 включительно; или до 5 мг Соединения 1 включительно. В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления

изобретения Соединение 1 вводят два раза в сутки.

[00338] В одном варианте осуществления изобретения пембролизумаб вводят субъекту внутривенно (в/в). В другом варианте осуществления изобретения пембролизумаб вводят субъекту путем внутривенной инфузии.

[00339] В одном варианте осуществления изобретения пембролизумаб вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения. В дополнительном варианте осуществления изобретения пембролизумаб вводят один раз каждые две недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения пембролизумаб вводят один раз каждые три недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения пембролизумаб вводят один раз каждые четыре недели в течение всего периода лечения.

[00340] В одном варианте осуществления изобретения доза пембролизумаба составляет от около 50 мг до около 250 мг.

[00341] В одном варианте осуществления изобретения пембролизумаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, при этом лекарственная форма продается как KETRUDA®.

[00342] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой дурвалумаб.

[00343] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества дурвалумаба.

[00344] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством дурвалумаба или фармацевтической композиции, содержащей дурвалумаб.

[00345] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и дурвалумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую дурвалумаб, вводят одновременно, последовательно или отдельно.

[00346] В одном варианте осуществления рак выбран из меланомы, рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы,

гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи, уротелиальной карциномы и рака надпочечников. В другом варианте осуществления изобретения рак выбран из группы, состоящей из уротелиальной карциномы и немелкоклеточного рака легкого.

[00347] Вводимое количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от более 0,0 мг до 100 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 95 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 90 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 85 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 80 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 75 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 70 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 65 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 60 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 55 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 50 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 45 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 40 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 35 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 30 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 25 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 20 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 15 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 10 мг Соединения 1 включительно; или до 5 мг Соединения 1 включительно. В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят два раза в сутки.

[00348] В одном варианте осуществления изобретения дурвалумаб вводят субъекту внутривенно (в/в). В другом варианте осуществления изобретения дурвалумаб вводят субъекту путем парентеральной инъекции.

[00349] В одном варианте осуществления изобретения дурвалумаб вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения. В дополнительном варианте осуществления изобретения дурвалумаб вводят один раз каждые две недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения дурвалумаб вводят один раз каждые три недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения дурвалумаб вводят один раз каждые четыре недели в течение всего периода лечения.

[00350] В одном варианте осуществления изобретения доза дурвалумаба составляет около 10 мг/кг каждые две недели.

[00351] В одном варианте осуществления изобретения дурвалумаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, при этом лекарственная форма продается как IMFINZI®.

[00352] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой цемиплимаб.

[00353] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, и

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора цемиплимаба или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

[00354] В другом варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозировки от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством цемиплимаба или фармацевтической композиции, содержащей цемиплимаб.

[00355] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1 и цемиплимаб, или фармацевтическую композицию, содержащую цемиплимаб, вводят одновременно, последовательно или отдельно.

[00356] В одном варианте осуществления рак выбран из меланомы, рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочеполового тракта, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи, уротелиальной карциномы и рака надпочечников. В другом варианте осуществления изобретения рак представляет собой кожную плоскоклеточную карциному.

[00357] Вводимое количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от более 0,0 мг до 100 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 95 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 90 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 85 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 80 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 75 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 70 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 65 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 60 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 55 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 50 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 45 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 40 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 35 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 30 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 25 мг

Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 20 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 15 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 10 мг Соединения 1 включительно; или до 5 мг Соединения 1 включительно. В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят два раза в сутки.

[00358] В одном варианте осуществления изобретения цемиплимаб вводят субъекту внутривенно (в/в). В другом варианте осуществления изобретения цемиплимаб вводят субъекту путем парентеральной инъекции.

[00359] В одном варианте осуществления изобретения цемиплимаб вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения. В дополнительном варианте осуществления изобретения цемиплимаб вводят один раз каждые две недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения цемиплимаб вводят один раз каждые три недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения цемиплимаб вводят один раз каждые четыре недели в течение всего периода лечения.

[00360] В одном варианте осуществления изобретения доза цемиплимаба составляет около 350 мг/7 мл каждые три недели.

[00361] В одном варианте осуществления изобретения цемиплимаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, при этом лекарственная форма продается как LIBTAYO®.

Комбинация Соединения 1 с ингибитором контрольной точки и дополнительным иммуномодулирующим агентом

[00362] В вышеупомянутых аспектах и вариантах осуществления изобретения Соединение 1 вводят вместе с ингибитором контрольной точки и, необязательно, дополнительным иммуномодулирующим агентом для лечения рака. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4. В этих и других аспектах и вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба (TECENTRIQ®), дурвалумаба, авелумаба (BAVENCIO®), цемиплимаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислейлизумаба, торипалимаба, спартализумаба, достарлимаба, KN035 (Jiangsu Alphamb Biopharmaceuticals Co.), косибелимаба (ранее СК-301), CA-170 (Curis, Inc.), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb Co.) и ипилимумаба (Yervoy, Bristol Myers Squibb Co.).

[00363] В одном варианте осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ниволумаб.

[00364] В одном варианте осуществления изобретения дополнительный иммуномодулирующий агент представляет собой ипилимумаб.

[00365] В другом варианте осуществления изобретения дополнительный иммуномодулирующий агент представляет собой агент, нацеленный на ИЛ-2. В дополнительном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, выбран

из группы, состоящей из агониста CD122-предпочтительного пути ИЛ-2, PEG-IL-2R $\alpha\beta$ -смещенного агониста, IL-2R β -смещенного агониста, IL-2R $\beta\gamma_c$ -смещенного агониста, слитого белка IL-2v/IL-2 α , моноклонального антитела к EDB (L19)/IL-2v, слитого с L19/TNFv, моноклонального антитела к GD2/IL-2v, моноклонального антитела к FAP/IL-2v, антитела к CEA/IL-2v, антитела к PD-1/IL-2v, вакцины из опухолевых клеток, полученных от пациента, + HD-IL-2, адоптивной клеточной терапии+инфузии ИЛ-2, адоптивной клеточной терапии+инфузии ИЛ-2+моноклонального антитела к PD-1, ортогональных мутантных пар IL-2v/IL-2R β , конъюгата моноклонального антитела к IL-2R α /PBD, PEG-IL-2R α -смещенного агониста, слитого белка IL-2v/Fc человека, PEG-IL-2R α -смещенного (N88D)/IgG1 слитого белка, моноклонального антитела к IL-2/IL-2v, рекомбинантной плазмиды, кодирующей ИЛ-2, PPI, TGF- β 1 и ИЛ-10, и антагонста IL-2R β .

[00366] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой агонист CD122-предпочтительного пути ИЛ-2.

[00367] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой Bempegaldesleukin (BEMPEG; NKTR-214; Bristol Myers Squibb Co.).

[00368] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой PEG-IL-2R $\alpha\beta$ -смещенный агонист.

[00369] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой THOR-707 (Sanofi).

[00370] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой TransCon IL-2 β/γ (Ascendis Pharma).

[00371] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой IL-2R β -смещенный агонист.

[00372] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой MDNA-19 (Medicenna).

[00373] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой агонист, оказывающий влияние на IL-2R $\beta\gamma_c$.

[00374] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой Neo-2/15 (Неолейкин).

[00375] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой белок слияния IL-2v/IL-2R α .

[00376] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой моноклональное антитело против EDB (L19)/IL-2v, слитое с L19/TNFv.

[00377] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой даромум (Philogen).

[00378] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой моноклональное антитело против EDB (L19)/IL-2v.

[00379] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой дарлейкин (Philogen).

[00380] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой моноклональное антитело к GD2/IL-2v.

[00381] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой APN-301 (APerion).

[00382] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой RG-7461 (Roche).

[00383] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой моноклональное антитело к CEA/IL-2v.

[00384] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой цергугузумаб аманалейкин (Roche).

[00385] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой моноклональное антитело к PD-1/IL-2v. В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой PD1-IL2v (Roche).

[00386] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой вакцину из опухолевых клеток, полученных от пациента, плюс HD-IL-2.

[00387] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой вакцину Oncoquest-L (Xemebiopharma.com).

[00388] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой адоптивную клеточную терапию плюс инфузию ИЛ_2.

[00389] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой лифилейцел (Iovance).

[00390] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой адоптивную клеточную терапию+инфузию ИЛ-2+моноклональное антитело к PD-1.

[00391] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой лифилейцел плюс пембролизумаб.

[00392] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, является ортогональными мутантными парами IL-2v/IL-2Rβ.

[00393] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой конъюгат моноклонального антитела к IL-2Rα.PBD.

[00394] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой камиданлумаб тезилин (ADC Therapeutics).

[00395] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой агонист, оказывающий влияние на PEG-IL2-Rα.

[00396] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой NKTR-358 (Bristol Myers Squibb).

[00397] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой THOR-809 (Sanofi).

[00398] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой белок слияния IL-2v/человека.

[00399] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой эфавалейкин альфа (AMG592) (Amgen).

[00400] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой белок слияния (N88D)/IgG1, оказывающий влияние на IL-2R α .

[00401] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой RG-7835 (RO7049665) (Roche).

[00402] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой белок слияния мутеин ИЛ-2/Fc.

[00403] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой CC-92252 (Bristol Myers Squibb).

[00404] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой моноклональное антитело к IL-2/IL-2v.

[00405] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой F5111.2 (Creative Biolabs).

[00406] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой рекомбинантную плазмиду, кодирующую ИЛ-2, PPI, TGF- β 1 и ИЛ-10.

[00407] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой NNC0361-0041 (NIDDK).

[00408] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой антагонист IL-2R β .

[00409] В одном варианте осуществления изобретения агент, нацеленный на ИЛ-2, представляет собой MDNA-209 (Medicenna).

[00410] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба или фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб; и

(iii) введение субъекту терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество иммуномодулирующего агента.

[00411] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба или

фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб; и

(iii) введение субъекту терапевтически эффективного количества иммуномодулирующего агента или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество иммуномодулирующего агента.

[00412] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба или фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб; и

(iii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ипилимумаба или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ипилимумаба.

[00413] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба или фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб; и

(iii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ипилимумаба или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ипилимумаба.

[00414] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба или фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб; и

(iii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ВЕМРЕГ или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ВЕМРЕГ.

[00415] В одном варианте осуществления изобретение включает способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1;

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба или

фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб; и

(iii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ВЕМРЕГ или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ВЕМРЕГ.

[00416] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1, ниволумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую ниволумаб и ипилимумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую ипилимумаб, вводят одновременно, последовательно или отдельно.

[00417] В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую Соединение 1, ниволумаб, или фармацевтическую композицию, содержащую ниволумаб и ВЕМРЕГ, или фармацевтическую композицию, содержащую ВЕМРЕГ, вводят одновременно, последовательно или отдельно.

[00418] В этих и других вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 360 мг в/в каждые три недели или около 240 мг в/в каждые две недели.

[00419] В этих и других вариантах осуществления изобретения ипилимумаб вводят в виде четырех в/в доз около 1 мг/кг в/в каждые три недели.

[00420] В этих и других вариантах осуществления изобретения ВЕМРЕГ вводят в количестве около 0,003 мг/кг в/в каждые две недели, около 0,006 мг/кг в/в каждые три недели, или около 0,009 мг/кг в/в каждые три недели.

[00421] В одном варианте осуществления рак выбран из меланомы, рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего светлоклеточного рака почки, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи и рака надпочечников. В другом варианте осуществления изобретения рак выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, классической лимфомы Ходжкина, плоскоклеточного рака головы и шеи, уротелиальной карциномы, колоректального рака с высокой микросателлитной нестабильностью и гепатоцеллюлярной карциномы.

[00422] В одном варианте осуществления изобретения рак выбран из рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточного почечно-клеточного рака, прогрессирующего или метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака

молочной железы, рака мочеполового тракта, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи, уротелиальной карциномы, рака надпочечников, рака эндометрия, саркомы, нейроэндокринной опухоли, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, колоректального рака и меланомы.

[00423] В одном варианте осуществления изобретения рак выбран из рака эндометрия, саркомы, нейроэндокринной опухоли, рака яичников, колоректального рака, НСС, NSCLC, рака желудка и меланомы.

[00424] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль. В другом варианте осуществления изобретения солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из сарком, карцином и лимфом. В дополнительном варианте осуществления изобретения солидная опухоль представляет собой рак мочеполовой системы. В другом варианте осуществления изобретения рак мочеполовой системы выбран из группы, состоящей из светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), несветлоклеточной почечно-клеточной карциномы (nccRCC), уротелиальной карциномы (UC, ранее не подвергавшейся и подвергавшейся лечению ICI) и метастатического резистентного к кастрации рака предстательной железы (mCRPC).

[00425] Вводимое количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от более 0,0 мг до 100 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 95 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 90 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 85 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 80 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 75 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 70 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 65 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 60 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 55 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 50 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 45 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 40 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 35 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 30 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 25 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 20 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 15 мг Соединения 1 включительно; от более 0,0 мг и до 10 мг Соединения 1 включительно; или до 5 мг Соединения 1 включительно. В одном варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления изобретения Соединение 1 вводят два раза в сутки.

[00426] В одном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят субъекту внутривенно (в/в). В другом варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят субъекту путем внутривенной инфузии.

[00427] В одном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения. В дополнительном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые две недели в течение всего периода лечения. В другом

варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые три недели в течение всего периода лечения. В другом варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят один раз каждые четыре недели в течение всего периода лечения.

[00428] В одном варианте осуществления изобретения доза ниволумаба составляет от около 50 мг до около 500 мг.

[00429] В одном варианте осуществления изобретения ниволумаб вводят субъекту в виде стандартной лекарственной формы для в/в введения, при этом лекарственная форма продается как OPDIVO®.

[00430] В этих и других вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 3 мг/кг в/в каждые две недели.

[00431] В этих и других вариантах осуществления изобретения ипилимумаб вводят в виде четырех в/в доз около 3 мг/кг в/в каждые три недели.

[00432] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 1 мг/кг в/в каждые три недели, и ипилимумаб вводят в дозе около 3 мг/кг в/в в тот же день максимум 4 дозы.

[00433] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 3 мг/кг в/в каждые три недели, и ипилимумаб вводят в дозе около 1 мг/кг в/в в тот же день в общем 4 дозы.

[00434] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 3 мг/кг в/в каждые три недели в течение 4 доз, а затем по 480 мг каждые четыре недели, и ипилимумаб вводят в дозе около 1 мг/кг в/в каждые три недели в течение 4 доз.

[00435] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 3 мг/кг в/в каждые две недели, и ипилимумаб вводят в дозе около 1 мг/кг в/в каждые 6 недель.

[00436] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 360 мг каждые три недели, и ипилимумаб вводят в дозе около 1 мг/кг в/в в тот же день в течение 4 доз.

[00437] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 240 мг каждые две недели, а VEMPEG вводят в дозе около 0,006 мг/кг каждые три недели.

[00438] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 240 мг каждые две недели, а VEMPEG вводят в дозе около 0,003 мг/кг каждые две недели.

[00439] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 240 мг каждые две недели, а VEMPEG вводят в дозе около 0,006 мг/кг каждые две недели.

[00440] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в дозе около 360 мг каждые три недели, а VEMPEG вводят в дозе около 0,006 мг/кг каждые три недели.

[00441] В некоторых вариантах осуществления изобретения ниволумаб вводят в

дозе около 360 мг каждые три недели, а ВЕМРЕГ вводят в дозе около 0,009 мг/кг каждые три недели.

[00442] Дополнительные комбинации Соединения 1 и других иммуномодулирующих агентов

[00443] Неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1, как описано в данном документе, вводят одновременно с ингибитором контрольной точки или ингибитором PD-1. В дальнейшем это именуется «Комбинация». Комбинацию можно вводить в виде с одним или более дополнительными видами терапии для лечения заболевания или расстройства, например, заболевания или расстройства, связанного с гиперпролиферацией, такого как рак. Один или более дополнительных видов терапии включают: (i) хирургическое вмешательство; (ii) лучевую терапию (например, гамма-излучение, нейтронная лучевая терапия, электронная лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы); (iii) эндокринную терапию; (iv) адьювантную терапию, иммунотерапию, терапию CAR T-клетками; и (v) другие химиотерапевтические агенты.

[00444] Термин «совместно вводимые» («совместное введение») относится либо к одновременному введению, либо к любому способу отдельного последовательного введения комбинации, раскрытой в данном документе, и дополнительного активного фармацевтического ингредиента или ингредиентов, включая цитотоксические агенты и лучевую терапию. Если введение не является одновременным, соединения вводятся в непосредственной временной близости друг от друга. Кроме того, не имеет значения, вводятся ли соединения в одной и той же лекарственной форме, например одно соединение можно вводить местно, а другое соединение можно вводить перорально.

[00445] Как правило, любой агент, обладающий активностью против заболевания или состояния, которое лечится, может вводиться совместно. Примеры таких агентов для лечения рака можно найти, например, на сайте <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs> (последнее посещение 22 января 2019 года) и в общедоступных источниках, таких как Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области техники сможет определить, какие комбинации агентов будут полезны, исходя из конкретных характеристик препаратов и соответствующего заболевания.

[00446] В одном варианте осуществления изобретения способ лечения включает совместное введение комбинации и одного или нескольких дополнительных видов лечения, включая иммунотерапию. Иммунотерапия (также называемая терапией с модификатором биологического отклика, биологической терапией, биотерапией, иммунотерапией или биологической терапией) представляет собой лечение, при котором части иммунной системы используются для борьбы с болезнью. Иммунотерапия может помочь иммунной системе распознать раковые клетки или усилить ответную реакцию против раковых клеток. Иммунотерапия включает активную и пассивную иммунотерапию. Активные иммунотерапии стимулируют собственную иммунную систему организма, в то время как

пассивные иммунотерапии обычно используют компоненты иммунной системы, созданные вне организма.

[00447] Примеры активной иммунотерапии включают, но не ограничиваясь ими, вакцины, в том числе противораковые вакцины, опухолевые клеточные вакцины (аутологичные или аллогенные), вакцины на основе дендритных клеток, антигенные вакцины, антиидиотипические вакцины, ДНК-вакцины, вирусные вакцины или вакцина на основе опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL, tumor-infiltrating lymphocyte) с интерлейкином-2 (ИЛ-2) или терапию лимфокин-активированными клетками-киллерами (LAK, lymphokine-activated killer).

[00448] Примеры пассивных иммунотерапий включают, но не ограничиваются ими, моноклональные антитела и таргетные терапии, содержащие токсины. Моноклональные антитела включают немодифицированные антитела и конъюгированные моноклональные антитела (также называемые маркированными тегом, мечеными или нагруженными антителами). Немодифицированные моноклональные антитела не имеют прикрепленного лекарственного средства или радиоактивного материала, тогда как конъюгированные моноклональные антитела присоединяются, например, к химиотерапевтическому препарату (химиомеченному), радиоактивной частице (меченой радиоактивным изотопом) или токсину (иммунотоксину). Примеры таких препаратов с немодифицированными моноклональными антителами включают, но не ограничиваясь ими, ритуксимаб (Ритуксан), антитело против антигена CD20, используемое для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; трастузумаб (Герцептин), антитело против белка HER2, используемое для лечения, например, прогрессирующего рака молочной железы; алемтузумаб (Campath), антитело против антигена CD52, используемое для лечения, например, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (В-ХЛЛ); цетуксимаб (Эрбитукс), антитело против белка EGFR, используемое, например, в комбинации с иринотеканом для лечения, например, прогрессирующего колоректального рака и рака головы и шеи; и бевацизумаб (Авастин), который представляет собой антиангиогенную терапию, которая действует против белка VEGF и используется, например, в комбинации с химиотерапией для лечения, например, метастатического колоректального рака. Примеры конъюгированных моноклональных антител включают, но не ограничиваясь ими, меченное радиоактивным изотопом антитело ибритумомаб тиуксетан (Зевалин), которое доставляет радиоактивность непосредственно к злокачественным В-лимфоцитам и используется для лечения, например, В-клеточной неходжкинской лимфомы; радиоактивно меченное антитело тозитумомаб (Бексар), которое используется для лечения, например, некоторых типов неходжкинской лимфомы; и иммунотоксин гемтузумаб озогамидин (Милотарг), который содержит калихеамицин и используется для лечения, например, острого миелогенного лейкоза (AML). BL22 представляет собой конъюгированное моноклональное антитело для лечения, например, волосатоклеточного лейкоза, иммунотоксины для лечения, например, лейкозов, лимфом и опухолей головного мозга, и радиоактивно меченные антитела, такие как OncoScint, например, для колоректального рака и рака

яичников и ProstaScint, например, при раке простаты.

[00449] Дополнительные примеры терапевтических антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваясь ими, HERCEPTIN™ (Трастузумаб) (Genentech, Calif), который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против HER2 для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы; REOPRO.RTM. (абциксимаб) (Centocor), который представляет собой рецептор против гликопротеина IIb/IIIa на тромбоцитах для предотвращения образования сгустков; ZENAPAX™ (даклизумаб) (Roche Pharmaceuticals, Швейцария), который представляет собой иммунодепрессивное гуманизированное моноклональное антитело против CD25 для предотвращения острого отторжения почечного аллотрансплантата; PANOREX™, который представляет собой мышинное антитело IgG2a против антигена клеточной поверхности 17-1A (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, который представляет собой мышинное антиидиотипическое (GD3эпитоп) антитело IgG (ImClone System); IMC-C225, который представляет собой химерное антитело IgG против EGFR (система ImClone); VITAXIN™, который представляет собой гуманизированное антитело против интегрина альфа V бета 3 (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03, которое представляет собой гуманизированное антитело IgG1 против CD52 (Leukosite); Smart M195, которое представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD33 (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™, который представляет собой химерное антитело IgG1 против CD20 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™, который представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD22 (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); лимфоскан (меченный Tc-99m; радиовизуализация; Immunomedics); Nuvion (против CD3; Protein Design Labs); CM3 представляет собой гуманизированное антитело против ICAM3 (ICOS Pharm); IDEC-114 представляет собой приматизированное антитело против CD80 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ представляет собой мышинное антитело с радиоактивной меткой против CD20 (IDEC/Schering AG); IDEC-131 представляет собой гуманизированное антитело против CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело против CD4 (IDEC); IDEC-152 представляет собой приматизированное антитело против CD23 (IDEC/Seikagaku); антитело к CD3 SMART представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD3 (Protein Design Lab); 5G1.1 представляет собой гуманизированное антитело против фактора комплемента 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 представляет собой гуманизированное антитело против ФНО-альфа (CAT/BASF); CDP870 представляет собой гуманизированное антитело против ФНО-альфа. Fab-фрагмент (Celltech); IDEC-151 представляет собой приматизированное антитело IgG1 против CD4 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 представляет собой человеческое антитело IgG против CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-стрептавидин (+биотин-иттрий 90; NeoRx); CDP571 представляет собой гуманизированное антитело против ФНО-альфа. Антитело IgG4 (Celltech); LDP-02 представляет собой гуманизированное антитело против альфа4 бета7 (LeukoSite/Genentech); ОртоКлон ОКТ4А представляет собой гуманизированное антитело

IgG против CD4 (Ortho Biotech); ANTOVA™ представляет собой гуманизированное антитело IgG против CD40L (Biogen); ANTEGREN™ представляет собой гуманизированное антитело IgG против VLA-4 (Elan); и CAT-152 представляет собой человеческое антитело против TGF-бета₂ (Cambridge Ab Tech). Остальные представлены в следующих абзацах.

[00450] Одна или несколько дополнительных терапий также включают адьювантную иммунотерапию. Примеры включают цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), воспалительный белок макрофагов (MIP)-1-альфа, интерлейкины (включая ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-21 и ИЛ-27), факторы некроза опухоли (включая ФНО-альфа) и интерфероны (включая ИФН-альфа, ИФН-бета и ИФН-гамма); гидроксид алюминия (alum); бацилла Кальметта-Герена (БЦЖ); гемоцианин лимфы улитки (KLH); неполный адьювант Фрейнда (IFA); QS-21; DETOX; левамизол; и динитрофенил (DNP) и их комбинации, такие как комбинации интерлейкинов, например ИЛ-2, с другими цитокинами, такими как ФНО-альфа.

[00451] В различных вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии могут включать одно или более из следующего: адаптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапию бациллой Кальмета-Герена, биохимиотерапию, противораковую вакцину, Т-клеточную терапию с химерным антигенным рецептором (CAR), цитокиновую терапию, генную терапию, модулятор иммунных контрольных точек, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, терапию онколитическим вирусом или таргетную лекарственную терапию. Иммунологическая терапия или иммунологический терапевтический агент в совокупности упоминается в данном документе как «иммунотерапевтический агент».

[00452] В настоящем раскрытии предложен способ профилактики, лечения, уменьшения, ингибирования или контроля неоплазии, опухоли или рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества Комбинации и одного или более дополнительных видов терапии. В различных вариантах осуществления изобретения Комбинация и один или более дополнительных видов терапии обеспечивает кооперативный эффект, аддитивный эффект или синергетический эффект в снижении количества раковых клеток при лечении комбинацией по сравнению с каждым видом лечения отдельно. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение Комбинацией и одним или более дополнительными видами терапии приводит к синергической противоопухолевой активности и/или противоопухолевой активности, которая является более сильной, чем аддитивный эффект введения неполиморфной формы, кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1 или иммунотерапевтического агента по отдельности.

[00453] Раковые опухоли человека несут в себе многочисленные генетические и эпигенетические изменения, порождая неоантигены, потенциально распознаваемые иммунной системой (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). Адаптивная иммунная

система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, обладает мощным противораковым потенциалом с широкой способностью и исключительной специфичностью для ответа на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование всех этих свойств адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех методов лечения рака.

[00454] В различных вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии включают адоптивный перенос клеток, ингибитор ангиогенеза, терапию бациллой Кальмета-Герена, биохимиотерапию, противораковую вакцину, Т-клеточную терапию с химерным антигенным рецептором (CAR, chimeric antigen receptor), цитокиновую терапию, генную терапию, модулятор иммунных контрольных точек, например, ингибитор иммунных контрольных точек, иммуноконъюгат, радиоконъюгат, терапию онколитическим вирусом или таргетную лекарственную терапию.

[00455] В определенных вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в других разделах данного документа, один или более дополнительных видов терапии усиливает активность комбинации.

[00456] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также в других аспектах и вариантах осуществления, описанных в другом месте в данном документе, один или более дополнительных вид терапии представляет собой модулятор иммунных клеток (например, Т-клеток, дендритных клеток, натуральных клеток-киллеров и т.п.), выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы, при этом модулятор представляет собой моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее одну или более антигенсвязывающих фрагментов иммунных контрольных точек, триспецифическое антитело или поливалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент может представлять собой антитело, которое модулирует костимулирующую молекулу, связывается с антигеном на поверхности иммунной клетки или раковой клетки. В каждом из этих различных вариантов осуществления модулятор антитела может представлять собой моноклональное антитело, поликлональное антитело, биспецифическое антитело, антитело в триспецифическом или мультиспецифическом формате, слитый белок или его фрагмент, например, диатело, одноцепочечное (sc) диатело (scFv)₂, миниантитело, минитело, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, конструкцию тримерного антитела, конструкцию антитела триатело, конструкцию антитела тримертело, конструкцию антитела тритело, конструкцию антитела Collabody, (scFv-TNFa)₃ или конструкцию антитела F(ab)₃/DNL.

[00457] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в других разделах данного документа, один или более дополнительных видов терапий представляет

собой средство, которое модулирует иммунные ответы, например, ингибитор контрольной точки или агонист контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой иммунотерапевтический агент, усиливающий противоопухолевые иммунные ответы. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой иммунотерапевтический агент, повышающий клеточный иммунитет. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой иммунотерапевтический агент, повышающий активность Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой иммунотерапевтический агент, повышающий активность цитолитических Т-клеток (CTL).

[00458] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии могут включать молекулу, например, связующий агент, например, антителом или его функциональным фрагментом, который модулирует (активирует или подавляет) белок контрольной точки при конкурентном введении с атезолизумабом. Ингибитор контрольной точки может представлять собой любую молекулу, агент, лечение и/или способ ингибирования иммунной контрольной точки и/или стимуляции ингибитора иммунной контрольной точки, например, путем стимуляции внутреннего ингибитора иммунной контрольной точки; ингибирования фактора транскрипции, участвующего в экспрессии иммунной контрольной точки; и/или совместного действия с некоторым дополнительным внешним фактором. Например, ингибитор контрольной точки может включать в себя лечение, которое ингибирует факторы транскрипции, участвующие в экспрессии генов иммунных контрольных точек, или способствует экспрессии факторов транскрипции для генов-супрессоров опухоли, например, BACH2 (Luan et al., (2016). *Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood*, 128(22), 5983). Более того, ингибитор контрольных точек может подавлять транскрипцию генов иммунных контрольных точек; модификацию и/или процессинг мРНК иммунных контрольных точек; трансляцию белков иммунных контрольных точек; и/или молекулы, участвующие в иммунитете или пути иммунных контрольных точек, например, факторы транскрипции PD-1, такие как HIF-1, STAT3, NF-κB и AP-1, или активации общих онкогенных путей, таких как JAK/STAT, RAS/ERK, или PI3K/AKT/mTOR (Zerdes et al., *Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, Oncogene volume 37, pages 4639-4661 (2018)*, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

[00459] Ингибиторы контрольных точек могут включать в себя виды лечения, молекулы, средства и/или способы, которые регулируют иммунные контрольные точки на уровне транскрипции, например, с использованием совместной супрессии пути РНК-интерференции и/или посттранскрипционного сайленсинга генов (PTGS, post-transcriptional gene silencing) (например, микроРНК, миРНК; сайленсинг-РНК, малая интерферирующая

РНК или короткая интерферирующая РНК (киРНК). Было показано, что транскрипционная регуляция молекул контрольных точек включает *mir-16*, который, как было показано, нацелен на 3'-НТО мРНК контрольных точек CD80, CD274 (PD-L1) и CD40 (Leibowitz et al., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by *mir-16* in melanoma, *Annals of Oncology* (2017) 28; v428-v448). Также было показано, что *mir-33a* участвует в регуляции экспрессии PD-1 в случаях аденокарциномы легких (Boldini et al., Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, *Cancer Cell Int.* 2017; 17: 105, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

[00460] Т-клеточно-специфические химеры аптамер-киРНК были предложены в качестве высокоспецифичного способа ингибирования молекул в пути иммунных контрольных точек (Hossain et al., The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, *Ther. Deliv.* 2015 Jan; 6(1): 1-4, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

[00461] В качестве альтернативы участников пути иммунных контрольных точек можно ингибировать с помощью лечения, которое влияет на ассоциированные пути, например, метаболизм. Например, избыточное количество промежуточного соединения гликолиза пирувата в митохондриях из макрофагов CAD способствовало экспрессии PD-L1 вследствие индукции сигнального пути с участием костного морфогенетического белка 4/фосфорилированного SMAD1/5/регуляторного фактора IFN 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1). Соответственно, применение видов лечения, которые модулируют метаболический путь, может приводить к последующей модуляции иммуноингибирующего пути контрольной точки PD-1/PD-L1 (Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, *J Clin Invest.* 2017 Jun 30; 127(7): 2725-2738).

[00462] Иммунитет в отношении контрольных точек можно регулировать с помощью онколитических вирусов, которые селективно реплицируются в опухолевых клетках и индуцируют острые иммунные ответы в опухолевом микроокружении, т.е. действуя как генетические векторы, несущие специфические средства (например, антитела, микроРНК, киРНК и т.п.) к раковым клеткам и влияя на их онколиз и секрецию цитокинов и хемокинов для синергизма с ингибированием иммунных контрольных точек (Shi et al., Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, *Int J Mol Sci.* 2018 May; 19(5): 1389). В настоящее время проводятся клинические испытания, в которых в качестве ингибиторов контрольных точек используют следующие вирусы: полиовирус, вирус кори, аденовирусы, поксвирусы, вирус простого герпеса (HSV, herpes simplex virus), вирусы Коксаки, реовирусы, вирус ньюкаслской болезни (NDV, Newcastle disease virus), T-VEC (вирус герпес, кодированный ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором)) и H101 (Shi et al., выше).

[00463] Ингибиторы контрольных точек могут функционировать на трансляционном уровне иммунитета контрольных точек. Трансляция мРНК в белок представляет собой основное событие в регуляции экспрессии генов, поэтому ингибирование трансляции иммунных контрольных точек представляет собой способ, с

помощью которого можно ингибировать путь иммунных контрольных точек.

[00464] Ингибирование пути иммунных контрольных точек может происходить на любой стадии процесса трансляции иммунных контрольных точек. Например, лекарственные средства, молекулы, агенты, виды лечения и/или способы могут ингибировать процесс инициации (при этом рибосомная субъединица 40S рекрутируется к 5'-концу мРНК и сканирует 5'-НТО мРНК по направлению к ее 3'-концу. Ингибирование может происходить путем нацеливания на антикодон иницирующей РНК для переноса метионила (тРНК) (Met-tRNA_i, initiator methionyl-transfer RNA), спаривания его оснований со стартовым кодоном или рекрутинга субъединицы 60S для инициации элонгации и последовательного добавления аминокислот в трансляция генов, специфичных для иммунных контрольных точек. В качестве альтернативы ингибитор контрольных точек может ингибировать контрольные точки на уровне трансляции, предупреждая образование тройного комплекса (ТС, ternary complex), т.е. фактора инициации эукариот (eIF)₂ (или одной или нескольких его субъединиц α , β и γ); GTP; и Met-tRNA_i.

[00465] Ингибирование контрольных точек может происходить в результате дестабилизации eIF2 α путем предупреждения его фосфорилирования с помощью протеинкиназы R (PKR, protein kinase R), PERK, GCN2 или HRI, или с помощью предупреждения ассоциации ТС с субъединицей 40S рибосомы и/или другими факторами инициации, предупреждая, таким образом, образование преинициаторного комплекса (PIC); ингибирования комплекса eIF4F и/или его кэп-связывающего белка eIF4E, каркасного белка eIF4G или хеликазы eIF4A. Способы, в которых обсуждаются трансляционный контроль рака, описаны в Truitt et al., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer*. 2016 Apr 26; 16(5): 288-304, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00466] Ингибиторы контрольных точек могут также включать виды лечения, молекулы, средства и/или способы, которые регулируют иммунные контрольные точки на клеточном и/или белковом уровне, например, путем ингибирования рецептора иммунных контрольных точек. Ингибирование контрольных точек может происходить в результате применения антител, фрагментов антител, антигенсвязывающих фрагментов, малых молекул и/или других лекарственных средств, агентов, видов лечение и/или способов.

[00467] Иммунные контрольные точки относятся к ингибирующим путям в иммунной системе, которые отвечают за поддержание аутоотолерантности и модуляцию степени ответа иммунной системы для сведения к минимуму повреждения периферических тканей. Однако опухолевые клетки могут также активировать контрольные точки иммунной системы для снижения эффективности иммунного ответа («блокировать» иммунный ответ) в отношении опухолевых тканей. В отличие от большинства противораковых средств, ингибиторы контрольных точек не нацелены непосредственно на опухолевые клетки, а скорее нацелены на рецепторы лимфоцитов или их лиганды для того, чтобы усилить эндогенную противоопухолевую активность иммунной системы. (Pardoll, 2012, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264).

[00468] В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, представитель семейства факторов некроза опухолей (ФНО) или иммуностимулирующий олигонуклеотид. В некоторых вариантах осуществления изобретения модулятор иммунных контрольных точек, т.е. ингибитор или антагонист, или активатор или агонист, представляет собой, например, модулятор CD28, модулятор 4-1BB, модулятор OX40, модулятор CD27, модулятор CD80, модулятор CD86, модулятор CD40 или модулятор GITR, модулятор Lag-3, модулятор 41BB, модулятор LIGHT, модулятор CD40, модулятор GITR, модулятор TGF-бета, модулятор TIM-3, модулятор SIRP-альфа, модулятор TIGIT, модулятор VSIG8, модулятор BTLA, модулятор SIGLEC7, модулятор SIGLEC9, модулятор ICOS, модулятор B7H3, модулятор B7H4, модулятор FAS и/или модулятор BTNL2. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой модулятор иммунных контрольных точек, как описано выше (например, антитело-модулятор иммунных контрольных точек, которое может быть представлено в форме моноклонального антитела, биспецифического антитела, содержащего один или несколько антигенсвязывающих фрагментов иммунных контрольных точек, триспецифического антитела или мультивалентного антитела/слитого белка/конструкции, взаимодействующих с иммунными клетками, известных в данной области техники).

[00469] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой агент, который ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой агент, который ингибирует активность PD-L1 и/или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой агент, который ингибирует активность CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой агент, который ингибирует активность CD80 и/или CD86. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой агент, который ингибирует активность TIGIT. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой агент, который ингибирует активность KIR. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой агент, который усиливает или стимулирует активность активирующих рецепторов иммунных контрольных точек.

[00470] PD-1 (также известный как белок программируемой клеточной смерти 1, CD279, PDCD1) представляет собой рецептор клеточной поверхности, играющий определяющую роль в регулировании баланса между стимулирующими и ингибирующими сигналами в иммунной системе и поддержании периферической толерантности (Ishida, Y et al. 1992 *EMBO J.* 11 3887; Kier, Mary E et al. 2008 *Annu Rev Immunol* 26 677-704; Okazaki, Taku et al. 2007 *International Immunology* 19 813-824). PD-1 представляет собой ингибирующий представитель суперсемейства иммуноглобулинов, гомологичный CD28. Структура PD-1 представляет собой мономерный трансмембранный белок 1 типа, состоящий из одного внеклеточного домена, подобного варибельной области иммуноглобулина, и цитоплазматического домена, содержащего иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) и иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM, immunoreceptor tyrosine-based switch motif). Экспрессия PD-1 индуцируется на Т-клетках, В-клетках, естественных клетках-киллерах (NK) и моноцитах, например, при активации лимфоцитов посредством передачи сигналов с участием Т-клеточного рецептора (TCR) или В-клеточного рецептора (BCR) (Kier, Mary E et al. 2008 *Annu Rev Immunol* 26 677-704; Agata, Y et al 1996 *Int Immunol* 8 765-72). PD-1 представляет собой рецептор лигандов CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273), которые являются представителями семейства B7, экспрессируемыми на клеточной поверхности (Freeman, Gordon et al. 2000 *J Exp Med* 192 1027; Latchman, Y et al. 2001 *Nat Immunol* 2: 261) При взаимодействии с лигандом PD-1 рекрутирует фосфатазы, такие как SHP-1 и SHP-2, к своим внутриклеточным тирозиновым мотивам, которые впоследствии дефосфорилируют эффекторные молекулы, активируемые передачей сигналов с участием TCR или BCR (Chemnitz, J et al. 2004 *J Immunol* 173: 945-954; Riley, James L 2009 *Immunological Reviews* 229: 114-125). Таким образом, PD-1 передает ингибирующие сигналы в Т- и В-клетки только тогда, когда он задействован одновременно с TCR или BCR.

[00471] Было продемонстрировано, что PD-1 подавляет ответы эффекторных Т-клеток посредством как внутренних, так и внешних функциональных клеточных механизмов. Ингибирующая передача сигналов посредством PD-1 вызывает состояние невосприимчивости Т-клеток, в результате чего клетки не способны клонально размножаться или продуцировать оптимальные уровни эффекторных цитокинов. PD-1 может также индуцировать апоптоз в Т-клетках благодаря своей способности ингибировать сигналы выживания в результате костимуляции, что приводит к снижению экспрессии основных антиапоптотических молекул, таких как Bcl-XL (Kier, Mary E et al., 2008 *Annu Rev Immunol.* 26: 677-704). В дополнение к этим прямым эффектам в недавних публикациях указывается, что PD-1 участвует в подавлении эффекторных клеток, способствуя индукции и поддержанию регуляторных Т-клеток (TREG, regulatory T cell). Например, было показано, что PD-L1, экспрессируемый на дендритных клетках, действует в синергии с TGF- β , способствуя индукции CD4+ FoxP3+ TREG с усиленной супрессорной функцией (Francisco, Loise M et al., 2009 *J Exp Med* 206: 3015-3029).

[00472] TIM-3 (также известный как домен Т-клеточного иммуноглобулина и домен 3 муцина, TIM-3, клеточный рецептор 2 вируса гепатита А, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3, и CD366) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~33,4 кДа, участвующий в иммунных ответах (Sanchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, *Nat. Immunol.* 4: 1093-1101(2003)).

[00473] TIM-3 избирательно экспрессируется на Th1-клетках и фагоцитарных клетках (например, макрофагах и дендритных клетках). Применение миРНК или блокирующего антитела для снижения экспрессии TIM-3 человека привело к повышенной секреции интерферона γ (ИФН- γ) CD4-положительными Т-клетками, что указывает на ингибирующую роль TIM-3 в Т-клетках человека. Анализ клинических образцов, полученных от пациентов с аутоиммунным заболеванием, не показал экспрессии TIM-3 в CD4 положительных клетках. В частности, уровень экспрессии TIM-3 ниже, а секреция ИФН- γ выше в клонах Т-клеток, полученных из спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом, чем в клонах, полученных от нормальных здоровых людей (Koguchi K et al., *J Exp Med.* 203: 1413-8. (2006)).

[00474] TIM-3 представляет собой рецептор лиганда галектина-9, который является представителем семейства галектинов, молекул, повсеместно экспрессируемых на различных типах клеток, и который связывает β -галактозид; фосфатидилсерин (PtdSer) (DeKryff et al., T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, *J Immunol.* 2010 Feb 15; 184(4): 1918-30); белок 1 группы с высокой подвижностью (также известный как HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 и box-1 высокомолекулярной группы) (Chiba et al., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, *Nat Immunol.* 2012 Sep; 13(9): 832-42); и молекулу 1 клеточной адгезии, связанную с раково-эмбриональным антигеном (также известную как CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, молекулу 1 клеточной адгезии, связанную с раково-эмбриональным антигеном) (Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, *Nature.* 2015 Jan 15; 517(7534): 386-90).

[00475] VTLA (также известный как В- и Т-лимфоцитарный аттенюатор, VTLA1, CD272 и ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~27,3 кДа, участвующий в ингибировании лимфоцитов во время иммунного ответа. VTLA конститутивно экспрессируется как в В-, так и в Т-клетках. VTLA взаимодействует с HVEM (медиатором проникновения вируса герпеса), представителем семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR, tumor-necrosis factor receptor) (Gonzalez et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2005, 102: 1116-21). Взаимодействие VTLA, который принадлежит к семейству CD28 суперсемейства иммуноглобулинов, и HVEM, костимулирующего рецептора фактора некроза опухоли (ФНО) (TNFR), уникально тем, что оно определяет перекрестную связь между этими двумя семействами рецепторов. VTLA содержит мембранный проксимальный

иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и мембранный дистальный иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). Нарушение ITIM или ITSM устраняло способность BTLA рекрутировать SHP1 или SHP2, предполагая, что BTLA рекрутирует SHP1 и SHP2 отличным от PD-1 образом, и оба мотива на основе тирозина необходимы для блокирования активации Т-клеток. Цитоплазматический хвост BTLA также содержит третий консервативный тирозинсодержащий мотив в цитоплазматическом домене, аналогичный по последовательности с сайтом рекрутинга Grb-2 (YXN). Кроме того, фосфорилированный пептид, содержащий этот N-концевой мотив BTLA на основе тирозина, может взаимодействовать с GRB2 и субъединицей p85 PI3K *in vitro*, хотя функциональные эффекты этого взаимодействия остаются неизученными *in vivo* (Gavrieli et al., *Biochem. Biophys Res Commun*, 2003, 312, 1236-43). BTLA представляет собой рецептор лигандов PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; и B7H4.

[00476] VISTA (также известный как супрессор V-домена Ig активации Т-клеток VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1alpha, VISTA, C10orf54, открытая рамка считывания 54 хромосомы 10, PD-1H и иммунорегуляторный рецептор V-совокупности) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~33,9 кДа, участвующий в ингибирующем ответе Т-клеток, дифференцировке эмбриональных стволовых клеток посредством ингибирования передачи сигналов с участием BMP4 и активации MMP2, опосредованной MMP14 (Yoon et al., *Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53*, *Science*. 2015 Jul 31; 349(6247): 1261669). VISTA взаимодействует с лигандом VSIG-3 (Wang et al., *VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function*, *Immunology*. 2019 Jan; 156(1): 74-85).

[00477] LAG-3 (также известный как ген активации лимфоцитов 3, LAG3, CD223 и активирующий лимфоциты 3) представляет собой однопроходный мембранный белок I типа с массой ~57,4 кДа, участвующий в активации лимфоцитов, который также связывается с антигенами HLA класса II. LAG-3 является представителем супергенного семейства иммуноглобулинов и экспрессируется на активированных Т-клетках (Huard et al., 1994, *Immunogenetics* 39: 213), NK-клетках (Triebel et al., 1990, *J. Exp. Med.* 171: 1393-1405), регуляторных Т-клетках (Huang et al., 2004, *Immunity* 21: 503-513; Camisaschi et al., 2010, *J Immunol.* 184: 6545-6551; Gagliani et al., 2013, *Nat Med* 19: 739-746) и плазматоидных дендритных клетках (DC) (Workman et al., 2009, *J Immunol* 182: 1885-1891). LAG-3 представляет собой мембранный белок, кодируемый геном, расположенным в хромосоме 12, и структурно и генетически связан с CD4. Аналогично CD4, LAG-3 может взаимодействовать с молекулами MHC II класса на поверхности клетки (Baixeras et al., 1992, *J. Exp. Med.* 176: 327-337; Huard et al., 1996, *Eur. J. Immunol.* 26: 1180-1186). Было высказано предположение, что прямое связывание LAG-3 с MHC II класса играет роль в подавлении антигензависимой стимуляции CD4+ Т-лимфоцитов (Huard et al., 1994, *Eur. J. Immunol.* 24: 3216-3221), а блокада LAG-3, как также было показано, активирует CD8+ лимфоциты как в опухоли, так и в аутоантигене (Gross et al., 2007, *J Clin Invest.* 117: 3383-

3392) и вирусных моделях (Blackburn et al. al., 2009, *Nat. Immunol.* 10: 29-37). Кроме того, внутрицитоплазматическая область LAG-3 может взаимодействовать с LAP (LAG-3-ассоциированный белок), который представляет собой молекулу передачи сигнала, участвующую в подавлении пути активации CD3/TCR (Iouzalén et al., 2001, *Eur. J. Immunol.* 31: 2885-2891). Более того, было показано, что регуляторные CD4⁺ CD25⁺ Т-клетки (Treg) экспрессируют LAG-3 при активации, что способствует супрессорной активности Treg-клеток (Huang, C. et al., 2004, *Immunity* 21: 503-513). LAG-3 может также отрицательно регулировать Т-клеточный гомеостаз с помощью клеток Treg как в Т-клеточно-зависимых, так и в независимых механизмах (Workman, C. J. and Vignali, D. A., 2005, *J. Immunol.* 174: 688-695).

[00478] Было показано, что LAG-3 взаимодействует с молекулами МНС II класса (Huard et al., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, *Eur J Immunol.* 1995 Sep; 25(9): 2718-21).

[00479] Кроме того, известно, что некоторые киназы являются ингибиторами контрольных точек, например, CHEK-1, CHEK-2 и A2aR.

[00480] CHEK-1 (также известный как CHK 1-киназа, CHK1 и киназа контрольной точки 1) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу с массой ~54,4 кДа, которая участвует в опосредованной контрольными точками остановке клеточного цикла и активации репарации ДНК в ответ на повреждение ДНК и/или нереплицированную ДНК.

[00481] CHEK-2 (также известный как CHK2-киназа, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 и киназа контрольной точки 2) представляет собой серин/треонин-протеинкиназу с массой ~60,9 кДа, участвующую в опосредованной контрольными точками остановке клеточного цикла, активации репарации ДНК и апоптозе, опосредованном двухцепочечным разрывом.

[00482] A2aR (также известный как аденозиновый рецептор A2A, ADORA2A, аденозиновый рецептор A2a, A2aR, ADORA2 и RDC8) представляет собой многопроходный мембранный рецептор с массой ~44,7 кДа аденозина и других лигандов.

[00483] В некоторых вариантах осуществления изобретения иллюстративные иммунотерапевтические агенты могут включать один или несколько модуляторов антител, нацеленных на PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-бета, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, V7H3, V7H4, FAS и/или BTNL2, среди других известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой агент, повышающий активность естественных клеток-киллеров (NK). В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует подавление иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий представляет собой агент, который ингибирует супрессорные клетки или активность

супрессорных клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий представляет собой агент или терапию, которые ингибируют активность Treg. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий представляет собой агент, который ингибирует активность ингибирующих рецепторов иммунных контрольных точек.

[00484] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий включают модулятор Т-клеток, выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы при одновременном введении с ингибитором контрольной точки. В одном варианте осуществления изобретения агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или растворимого слитого белка) лиганда GITR, OX40, SLAM (например, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83. В других вариантах осуществления изобретения комбинация эффекторных клеток включает привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (например, молекулу биспецифического антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном (например, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 среди прочих)).

[00485] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий представляет собой модулятор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности LAG3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, модулятор активности SIRP-альфа, модулятор активности TIGIT, модулятор активности VSIG8, модулятор активности BTLA, модулятор активности SIGLEC7, модулятор активности SIGLEC9, модулятор активности ICOS, модулятор активности B7H3, модулятор активности B7H4, модулятор активности FAS, модулятор активности BTNL2, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, представитель семейства факторов некроза опухолей (ФНО) или иммуностимулирующий олигонуклеотид.

[00486] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий представляет собой модулятор иммунных контрольных точек (например, ингибитор иммунных контрольных точек, например, ингибитор активности PD-1, модулятор активности PD-L1, модулятор активности PD-L2, модулятор CTLA-4 или агонист CD40 (например, молекула антитела к CD40), (xi) агонист OX40 (например, молекула антитела к OX40) или (xii) агонист CD27 (например, молекула антитела к CD27)). В одном варианте осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой ингибитор: PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4

и/или TGF-бета, галектина 9, CD69, галектина-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки ингибирует PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4 или любую их комбинацию.

[00487] В одном варианте осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00488] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько дополнительных видов терапий представляют собой активатор или агонист костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления изобретения агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или растворимого слитого белка) лиганда CD2, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83.

[00489] Ингибирование ингибирующей молекулы можно осуществлять на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления изобретения ингибирующая нуклеиновая кислота (например, дцРНК, миРНК или кшРНК) может применяться для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы. В других вариантах осуществления изобретения ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например растворимый лиганд (например, PD-1-Ig или CTLA-4 Ig), или его антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например моноклональное антитело, биспецифическое антитело, содержащее один или несколько антигенсвязывающих фрагментов иммунных контрольных точек, триспецифическое антитело или мультивалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники, которые связываются с ингибирующей молекулой; например, антитело или его фрагмент (также называемый в данном документе «молекулой антитела»), который связывается с PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGF-бета, галектином 9, CD69, галектином-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4 или их комбинацией.

[00490] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько дополнительных видов терапии представляют собой моноклональное антитело или биспецифическое антитело при одновременном введении с ингибитором контрольной точки. Например, моноклональное или биспецифическое антитело может специфически связываться с представителем пути c-Met и/или модулятором иммунных контрольных точек (например, биспецифическое антитело связывается как с рецептором фактора роста гепатоцитов (HGFR), так и с модулятором иммунных контрольных точек, описанными в данном документе, такое как антитело, которое связывает PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8,

ВТLА, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, В7Н3, В7Н4, FAS, ВТNL2 или CD27). В конкретных вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело специфически связывает белок HGFR человека и один из PD-1, PD-L1 и CTLA-4.

[00491] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, один или более дополнительных видов терапии представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1, антагонист PD-L2, антагонист CTLA-4, антагонист CD80, антагонист CD86, антагонист KIR, антагонист Tim-3, антагонист LAG3, антагонист TIGIT, антагонист CD20, антагонист CD96 или антагонист IDO1.

[00492] В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, которое связывает PD-1, представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA®, МК-3475; Merck), пидилизумаб (CT-011; Curetech Ltd.), ниволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) или STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, которое связывает PD-1, описано в публикации РСТ WO 2014/179664, например, антитело, идентифицируемое как APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 или APE1963 (Anaptysbio), или антитело, содержащее области CDR любого из этих антител. В других вариантах осуществления изобретения антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, который содержит внеклеточный домен PD-L1 или PD-L2, например AMP-224 (AstraZeneca-MedImmune). В других вариантах осуществления изобретения антагонист PD-1 представляет собой пептидный ингибитор, например, AUNP-12 (Aurigene).

[00493] В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-L1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, которое связывает PD-L1, представляет собой MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), авелумаб (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), часть антитела KD033 или STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, которое связывает PD-L1, описано в публикации РСТ WO 2014/055897, например, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52 или Ab-55, или представляет собой антитело, которое содержит области CDR любого из этих антител, описание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00494] В некоторых вариантах осуществления изобретения антагонист CTLA-4 представляет собой антитело, которое специфически связывает CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, которое связывает CTLA-4, представляет собой ипилимумаб (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) или тремелимумаб (CP-675,206; Pfizer). В некоторых вариантах осуществления изобретения антагонист CTLA-4 представляет собой слитый белок CTLA-4 или растворимый рецептор CTLA-4, например KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

[00495] В некоторых вариантах осуществления изобретения антагонист LAG3 представляет собой антитело, которое специфически связывает LAG3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, которое связывает LAG3, представляет собой IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis) и GSK2831781 (GlaxoSmithKline). В некоторых вариантах осуществления изобретения антагонист LAG3 включает растворимый рецептор LAG3, например IMP321 (Prima BioMed).

[00496] В некоторых вариантах осуществления изобретения антагонист KIR представляет собой антитело, которое специфически связывает KIR. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело, которое связывает KIR, представляет собой лирилумаб (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

[00497] В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой цитокин, например хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин или представитель семейства факторов некроза опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения цитокин представляет собой ИЛ-2, ИЛ-15 или гамма-интерферон.

[00498] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых аспектов или аспектов, описанных в других разделах настоящего документа, рак выбран из группы, состоящей из рака легких (например, немелкоклеточного рака легких (NSCLC, non-small cell lung cancer)), рака почки (например, уротелиальной карциномы почки), рака мочевого пузыря (например, уротелиальной (переходно-клеточной) карциномы мочевого пузыря), рака молочной железы, колоректального рака (например, аденокарциномы толстой кишки), рака яичников, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака пищевода, мезотелиомы, меланомы (например, меланомы кожи), рака головы и шеи (например, плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC)), рака щитовидной железы, саркомы (например, саркомы мягких тканей, фибросаркомы, миксосаркомы, липосаркомы, остеогенной саркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, ангиосаркомы, эндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфангиоэндотелиосаркомы, лейомиосаркомы или рабдомиосаркомы), рака предстательной железы, глиобластомы, рака шейки матки, карциномы тимуса, лейкоза (например, острого лимфолейкоза (ALL, acute lymphocytic leukemia), острого миелоцитарного лейкоза (AML, acute myelocytic leukemia), хронического миелоцитарного лейкоза (CML, chronic myelocytic leukemia), хронического эозинофильного лейкоза или хронического лимфолейкоза (CLL, chronic lymphocytic leukemia)), лимфомы (например, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы (NHL, non-Hodgkin lymphoma)), миеломы (например, множественной миеломы (MM, multiple myeloma)), грибovidного микоза, рака из клеток Меркеля, гематологического злокачественного новообразования, рак гематологических тканей, В-клеточного рака, рака бронхов, рака желудка, рака головного мозга или центральной нервной системы, рака периферической нервной системы, рака матки или эндометрия, рака полости рта или глотки, рака печени, рака яичек, рака желчных путей, рака тонкой кишки или аппендикса, рака слюнных желез,

рака надпочечников, карциномы коры надпочечников, аденокарциномы, воспалительной миофибробластной опухоли, опухоль стромы желудочно-кишечного тракта (GIST, gastrointestinal stromal tumor), рака толстой кишки, миелодиспластического синдрома (MDS, myelodysplastic syndrome), миелопролиферативного заболевания (MPD, myeloproliferative disorder), истинной полицитемии, хордомы, синовиомы, опухоли Юинга, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, аденокарциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы, папиллярной аденокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной карциномы, почечно-клеточной карциномы, гепатомы, карциномы желчных протоков, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильмса, карциномы мочевого пузыря, эпителиальной карциномы, глиомы, анапластической астроцитомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, невромы слухового нерва, олигодендроглиомы, менингиомы, нейробластомы, диффузной лимфобластомы, ретинобластомы, фолликулярной лимфомы, диффузной крупно-клеточной В-лимфомы, мантийно-клеточной лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака щитовидной железы, мелкоклеточного рака, эссенциальной тромбоцитозии, агногенной миелоидной метаплазии, гиперэозинофильного синдрома, системного мастоцитоза, семейной гиперэозинофилии, нейроэндокринного рака или карциноидной опухоли.

[00499] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых аспектов или аспектов, описанных в других разделах настоящего документа, рак или опухоль субъекта не отвечают на ингибирование иммунных контрольных точек (например, на любой ингибитор иммунных контрольных точек, описанный в настоящем документе, такой как антагонист PD-1 или антагонист PD-L1), или рак или опухоль у субъекта прогрессировали после начального ответа на ингибирование иммунных контрольных точек (например, на любой ингибитор иммунных контрольных точек, описанный в настоящем документе, такой как антагонист PD-1 или антагонист PD-L1).

[00500] В различных вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент может содержать антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В рамках этого определения ингибиторы иммунных контрольных точек включают биспецифические антитела и поливалентные антитела/слитый белок/конструкции, взаимодействующие с иммунными клетками, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтические агенты, которые содержат биспецифические антитела, могут включать биспецифические антитела, которые являются бивалентными и связывают либо один и тот же эпитоп молекулы иммунной контрольной точки, два разных эпитопа одной и той же молекулы иммунной контрольной точки, либо разные эпитопы двух разных иммунных контрольных точек.

[00501] Специалисты в данной области техники могут реализовывать несколько форматов биспецифических антител, известных в данной области техники, для

нацеливания на один или несколько из CTLA4, PD1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, различных лигандов B-7, B7H3, B7H4, CHK 1- и киназ CHK2, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 и другие для применения в комбинации, описанной в данном документе.

[00502] В различных вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент может включать поливалентные антитела/слитый белок/конструкцию, взаимодействующие с иммунными клетками.

[00503] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия один или более дополнительных видов терапии представляет собой популяцию иммунных клеток, которую можно вводить в комбинации с неполиморфной формой, кристаллической формой или кристаллической солевой формой Соединения 1 для лечения субъекта, страдающего раком, в сочетании с введением ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент представляет собой популяцию иммунных клеток, таких как лейкоциты (ядерные лейкоциты), содержащие (например, экспрессирующие) рецептор, который связывается с антигеном, представляющим интерес. Лейкоцит по настоящему раскрытию может представлять собой, например, нейтрофил, эозинофил, базофил, лимфоцит или моноцит. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит представляет собой лимфоцит. Примеры лимфоцитов включают Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллеры (NK) или NKT-клетки. В некоторых вариантах осуществления изобретения Т-клетка представляет собой CD4⁺ Th (Т-хелпер) клетку, CD8⁺ цитотоксическую Т-клетку, $\gamma\delta$ Т-клетку или регуляторную (супрессорную) Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунная клетка представляет собой дендритную клетку.

[00504] Иммунные клетки по настоящему раскрытию, в некоторых вариантах осуществления, генетически сконструированы для экспрессии антигенсвязывающего рецептора. Клетка считается «сконструированной», если она содержит сконструированную (экзогенную) нуклеиновую кислоту. Сконструированные нуклеиновые кислоты по настоящему раскрытию могут быть введены в клетку с помощью любого известного (например, стандартного) способа. Например, сконструированная нуклеиновая кислота может быть введена в клетку с помощью электропорации (см., например, Heiser W. C. *Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology*. TM. 2000; 130: 117-134), химической (например, с помощью фосфата кальция или липида) трансфекции (см., например, Lewis W. H., et al., *Somatic Cell Genet.* 1980 May; 6(3): 333-47; Chen C., et al., *Mol Cell Biol.* 1987 August; 7(8): 2745-2752), слияния с бактериальными протопластами, содержащими рекомбинантные плазмиды (см., например, Schaffner W. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980 April; 77(4): 2163-7), микроинъекции очищенной ДНК непосредственно в ядро клетки (см., например, Caracci M. R. *Cell.* 1980 November; 22(2 Pt 2): 479-88) или ретровирусной трансдукции.

[00505] В некоторых аспектах настоящего раскрытия предложен подход на основе «адаптивных клеток», который включает выделение иммунных клеток (например, Т-

клеток) от субъекта, страдающего раком, генную инженерию иммунных клеток (например, для экспрессии антигенсвязывающего рецептора, такого как химерный антигенный рецептор), экспансию клеток *ex vivo* и затем повторное введение иммунных клеток субъекту. Этот способ приводит к большему количеству сконструированных иммунных клеток у субъекта по сравнению с тем, что может быть достигнуто с помощью обычных способов доставки генов и вакцинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунные клетки выделяют от субъекта, размножают *ex vivo* без генетической модификации и затем повторно вводят субъекту.

[00506] Иммунные клетки по настоящему раскрытию содержат рецепторы, которые связываются с антигенами, такими как антиген, кодируемый экзогенно доставленной нуклеиновой кислотой, предложенными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лейкоцит модифицирован (например, генетически модифицирован) для экспрессии рецептора, который связывается с антигеном. В некоторых вариантах осуществления изобретения рецептор может представлять собой встречающийся в природе антигенный рецептор (обычно экспрессируемый на иммунной клетке), рекомбинантный антигенный рецептор (обычно не экспрессируемый на иммунной клетке) или химерный антигенный рецептор (CAR). Встречающиеся в природе и рекомбинантные антигенные рецепторы, охватываемые настоящим раскрытием, включают Т-клеточные рецепторы, В-клеточные рецепторы, НК-клеточные рецепторы, НКТ-клеточные рецепторы и рецепторы дендритных клеток. «Химерный антигенный рецептор» относится к искусственному рецептору иммунных клеток, который сконструирован для распознавания и связывания антигена, экспрессируемого опухолевыми клетками. Как правило, CAR конструируется для Т-клетки и представляет собой химеру из сигнального домена Т-клеточного рецепторного (TcR) комплекса и антигенраспознающего домена (например, одноцепочечный фрагмент (scFv) антитела) (Enblad et al., *Human Gene Therapy*. 2015; 26(8): 498-505), раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00507] В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий рецептор представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR). Т-клетка, которая экспрессирует CAR, называется «CAR Т-клеткой». CAR Т-клеточный рецептор в некоторых вариантах осуществления изобретения содержит сигнальный домен Т-клеточного рецепторного (TcR) комплекса и антигенраспознающий домен (например, одноцепочечный фрагмент (scFv) антитела) (Enblad et al., *Human Gene Therapy*. 2015; 26(8): 498-505), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00508] Существует четыре поколения CAR, каждое из которых содержит разные компоненты. CAR первого поколения присоединяют scFv, полученный из антител, к внутриклеточному сигнальному домену CD3-дзета (дзета или z) Т-клеточного рецептора посредством шарнирных и трансмембранных доменов. CAR второго поколения содержат дополнительный домен, например CD28, 4-1BB (41BB) или ICOS, для обеспечения костимулирующего сигнала. CAR третьего поколения содержат два костимулирующих

домена, слитых с цепью CD3-дзета TcR. Костимулирующие домены третьего поколения могут содержать, например, комбинацию CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS или OX40. CAR в некоторых вариантах осуществления содержат эктодомен (например, CD3), обычно происходящий из одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv), шарнир, трансмембранный домен и эндодомен с одним (первое поколение), двумя (второе поколение) или тремя (третье поколение) сигнальными доменами, происходящими из CD3Z и/или костимулирующих молекул (Maude et al., *Blood*. 2015; 125(26): 4017-4023; Kakarla and Gottschalk, *Cancer J.* 2014; 20(2): 151-155), раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00509] В некоторых вариантах осуществления изобретения химерный антигенный рецептор (CAR) представляет собой Т-клетку, перенаправленную для универсального уничтожения цитокинов (TRUCK, T-cell redirected for universal cytokine killing), также известную как CAR четвертого поколения. TRUCK представляют собой CAR-перенаправленные Т-клетки, используемые в качестве носителей для продуцирования и высвобождения трансгенного цитокина, который накапливается в целевой ткани, например, в целевой опухолевой ткани. Трансгенный цитокин высвобождается при воздействии CAR на мишень. Клетки TRUCK могут депонировать различные терапевтические цитокины в мишени. Это может приводить к терапевтическим концентрациям в целевом участке и устранять системную токсичность.

[00510] CAR обычно различаются по своим функциональным свойствам. Сигнальный домен CD3-дзета Т-клеточного рецептора при вовлечении активирует и индуцирует пролиферацию Т-клеток, но может приводить и к анергии (отсутствию реакции защитных механизмов организма, что приводит к прямой индукции толерантности периферических лимфоцитов). Лимфоциты считаются анергическими, если они не отвечают на определенный антиген. Добавление костимулирующего домена в CAR второго поколения улучшало репликативную способность и устойчивость модифицированных Т-клеток. Аналогичные противоопухолевые эффекты наблюдаются *in vitro* в случае CAR CD28 или 4-1BB, однако доклинические исследования *in vivo* показывают, что CAR 4-1BB могут вызывать более высокую пролиферацию и/или устойчивость. Клинические испытания показывают, что оба этих CAR второго поколения способны индуцировать значительную пролиферацию Т-клеток *in vivo*, но CAR, содержащие костимулирующий домен 4-1BB, по-видимому, сохраняются дольше. CAR третьего поколения объединяют несколько сигнальных доменов (костимулирующих) для увеличения эффективности. CAR четвертого поколения дополнительно модифицированы конститутивной или индуцибельной кассетой экспрессии трансгенного цитокина, который высвобождается CAR Т-клеткой для модуляции Т-клеточного ответа. См., например, Enblad et al., *Human Gene Therapy*. 2015; 26(8): 498-505; Chmielewski and Hinrich, *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015; 15(8): 1145-1154, раскрытия которых включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[00511] В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных

видов терапии представляют собой CAR химерного антигенного рецептора первого поколения. В некоторых вариантах осуществления изобретения химерный антигенный рецептор представляет собой CAR второго поколения. В некоторых вариантах осуществления изобретения химерный антигенный рецептор представляет собой CAR третьего поколения. В некоторых вариантах осуществления изобретения химерный антигенный рецептор представляет собой CAR четвертого поколения или Т-клетку, перенаправленную для универсального уничтожения цитокинов (TRUCK).

[00512] В некоторых вариантах осуществления изобретения химерный антигенный рецептор (CAR) содержит внеклеточный домен, включающий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR является полностью человеческим. В некоторых вариантах осуществления изобретения антигенсвязывающий домен CAR является специфичным для одного или более антигенов. В некоторых вариантах осуществления изобретения «спейсерный» домен или «шарнирный» домен расположен между внеклеточным доменом (включающим антигенсвязывающий домен) и трансмембранным доменом CAR или между цитоплазматическим доменом и трансмембранным доменом CAR. «Спейсерный домен» относится к любому олигопептиду или полипептиду, который выполняет функцию связывания трансмембранного домена с внеклеточным доменом и/или цитоплазматическим доменом в полипептидной цепи. «Шарнирный домен» относится к любому олигопептиду или полипептиду, который функционирует для обеспечения гибкости CAR или его доменов или для предотвращения стерического затруднения CAR или его доменов. В некоторых вариантах осуществления изобретения спейсерный домен или шарнирный домен может содержать до 300 аминокислот (например, от 10 до 100 аминокислот или от 5 до 20 аминокислот). В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько спейсерных доменов могут быть включены в другие области CAR.

[00513] В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR по настоящему раскрытию содержит антигенсвязывающий домен, такой как одноцепочечный Fv (scFv), специфичный в отношении опухолевого антигена. Выбор связывающего домена зависит от типа и количества лигандов, которые определяют поверхность клетки-мишени. Например, антигенсвязывающий домен может быть выбран для распознавания лиганда, который выступает в качестве маркера клеточной поверхности на клетках-мишенях, ассоциированных с конкретным патологическим состоянием, таким как рак или аутоиммунное заболевание. Таким образом, примеры маркеров клеточной поверхности, которые могут выступать в качестве лигандов для антигенсвязывающего домена в CAR по настоящему раскрытию, включают маркеры, ассоциированные с раковыми клетками и/или другими формами патологических клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR сконструирован для нацеливания на представляющий интерес опухолевый антиген посредством конструирования необходимого антигенсвязывающего домена, который специфично связывается с антигеном на клетке опухоли, кодированной

сконструированной нуклеиновой кислотой, как представлено в данном документе.

[00514] Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который «специфически связывается» с мишенью или эпитопом, является термином, понятным в данной области, и способы для определения такого специфического связывания также известны в данной области. Считается, что молекула демонстрирует «специфическое связывание», если она реагирует или связывается чаще, быстрее, с большей продолжительностью и/или с большей аффинностью с конкретным антигеном-мишенью, чем с альтернативными мишенями. Антигенсвязывающий домен (например, scFv), который специфически связывается с первым антигеном-мишенью, может специфически связываться или не связываться со вторым антигеном-мишенью. Таким образом, «специфическое связывание» не обязательно требует исключительного связывания (хотя может его включать).

[00515] В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунные клетки, экспрессирующие CAR, генетически модифицированы для распознавания множества мишеней или антигенов, что позволяет распознавать уникальные профили экспрессии мишени или антигена на опухолевых клетках. Примеры CAR, которые могут связываться с несколькими мишенями, включают «CAR с разделенным сигналом», которые ограничивают полную активацию иммунных клеток относительно опухолей, экспрессирующих несколько антигенов; «тандемные CAR» (TanCAR), которые содержат внеклеточные домены с двумя scFv; и «универсальные CAR внеклеточного домена», которые вводят авидин или специфический к флуоресцеин-изотиоцианату (FITC) scFv для распознавания опухолевых клеток, которые были инкубированы с мечеными моноклональными антителами (Mab).

[00516] CAR считают «биспецифическим», если он распознает два отдельных антигена (имеет два отдельных распознающих антиген домена). В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифический CAR включает два отдельных домена для распознавания антигенов, присутствующих в тандеме на одном трансгенном рецепторе (называемом TanCAR; см., например, Grada Z et al. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 2013; 2: e105, включенный в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения способы включают доставку в опухоль комбинации, содержащей неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1 и иммунотерапевтический агент в сочетании с введением ингибитора контрольной точки, причем иммунотерапевтический агент представляет собой сконструированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует антиген, или доставку в опухоль сконструированной нуклеиновой кислоты, которая вызывает экспрессию аутоантигена, и доставку в опухоль иммунной клетки, экспрессирующей биспецифический CAR, который связывается с двумя антигенами, один из которых кодирован сконструированной нуклеиновой кислотой.

[00517] В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR представляет собой антиген-специфический ингибирующий CAR (iCAR), который можно применять, например, для предотвращения токсичности вне опухоли (Fedorov, V D et al. *Sci. Transl.*

Med., опубликовано онлайн 11 декабря 2013 г., включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). iCAR содержат антиген-специфический ингибирующий рецептор, например, для блокирования неспецифической иммуносупрессии, которая может быть следствием дополнительной экспрессии опухолевой мишени. iCAR могут быть основаны, например, на ингибирующих молекулах CTLA-4 или PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения данные iCAR блокируют Т-клеточные ответы от Т-клеток, активированных либо их эндогенным Т-клеточным рецептором, либо активирующим CAR. В некоторых вариантах осуществления изобретения данный эффект ингибирования является временным.

[00518] В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR можно применять в переносе адоптивных клеток, причем иммунные клетки забирают у субъекта и модифицируют таким образом, что они экспрессируют рецепторы, специфические к антигену, например, опухоль-специфическому антигену. Модифицированные иммунные клетки, которые затем могут распознавать и уничтожать раковые клетки, повторно вводят субъекту (Pule, et al., *Cytotherapy*. 2003; 5(3): 211-226; Maude et al., *Blood*. 2015; 125(26): 4017-4023, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме).

[00519] В соответствии с другими аспектами данного раскрытия, антигенный компонент опухоли в вакцине по настоящему изобретению представляет собой любой природный или синтетический ассоциированный с опухолью белок или пептид, или комбинацию ассоциированных с опухолью белков и/или пептидов, или гликопротеинов или гликопептидов. В других аспектах антигенный компонент может быть специфическим для пациента или общим для многих или большинства пациентов с определенным типом рака. В соответствии с одним из аспектов антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, удаленной у пациента, проходящего лечение. В другом аспекте лизат может быть сконструирован или синтезирован из экзосомы, полученной из опухолевой ткани. В еще одном аспекте антигенный компонент состоит из клеточного лизата, полученного из опухолевой ткани, выделенной из одного или более неродственных индивидов или из опухолевых клеточных линий.

[00520] В различных вариантах осуществления изобретения антигенный компонент вакцины, ассоциированный с опухолью, может быть получен любым из множества хорошо известных способов. Для отдельных белковых компонентов антигенный белок выделяют из опухолевой ткани или опухолевой клеточной линии посредством стандартных хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография или аффинная хроматография или, в качестве альтернативы, его синтезируют посредством стандартной технологии рекомбинантной ДНК в подходящей экспрессионной системе, такой как *E. coli*, дрожжи или растения. Ассоциированный с опухолью антигенный белок затем очищают от экспрессионной системы посредством стандартных хроматографических способов. В случае пептидных антигенных компонентов, обычно их получают посредством стандартного автоматизированного синтеза. Белки и пептиды могут быть модифицированы

посредством добавления аминокислот, липидов и других агентов для улучшения их введения в систему доставки вакцины (например, многослойная липосома). Для ассоциированного с опухолью антигенного компонента, полученного из собственной опухоли пациента, или опухолей других индивидов, или клеточных линий, опухолевую ткань или суспензию отдельных клеток, полученную из опухолевой ткани, обычно гомогенизируют в подходящем буфере. Гомогенат также может быть фракционирован, например, посредством центрифугирования, для выделения конкретных клеточных компонентов, таких как клеточные мембраны или растворимый материал. Опухолевый материал можно применять непосредственно, или ассоциированные с опухолью антигены можно экстрагировать для введения в вакцину с использованием буфера, содержащего низкую концентрацию подходящего агента, такого как детергент. Примером подходящего детергента для экстракции антигенных белков из опухолевой ткани, опухолевых клеток и опухолевых клеточных мембран является дигептаноил фосфатидилхолин. Экзосомы, образованные из опухолевой ткани или опухолевых клеток, независимо от того, являются ли они аутологичными или гетерологичными пациенту, можно применять для антигенного компонента для включения в вакцину или в качестве исходного материала для экстракции ассоциированных с опухолью антигенов.

[00521] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия один или более дополнительных видов терапии представляют собой иммунотерапевтический агент противораковой вакцины при одновременном введении с ингибитором контрольной точки. В различных примерах противораковая вакцина включает по меньшей мере один ассоциированный с опухолью антиген, по меньшей мере один иммуностимулятор и необязательно по меньшей мере один клеточный иммунотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуностимулирующий компонент в противораковой вакцине по настоящему раскрытию представляет собой какой-либо модификатор биологического ответа (BRM), способный усиливать терапевтическую эффективность противораковой вакцины для индукции гуморального и клеточного иммунных ответов против раковых клеток у пациента. В соответствии с одним из аспектов иммуностимулятор представляет собой цитокин или комбинацию цитокинов. Примеры таких цитокинов включают интерфероны, такие как ИФН-гамма, интерлейкины, такие как ИЛ-2, ИЛ-15 и ИЛ-23, колониестимулирующие факторы, такие как М-КСФ и ГМ-КСФ, и факторы некроза опухоли. В соответствии с другим аспектом иммуностимулирующий компонент раскрытой противораковой вакцины включает одно или более иммуностимулирующих агентов адъювантного типа, таких как агонисты Toll-подобных рецепторов APC или костимулирующие/мембранные белки клеточной адгезии, с иммуностимулирующими цитокинами или без них. Примеры агонистов Toll-подобных рецепторов включают липид А и CpG и костимулирующие/адгезионные белки, такие как CD80, CD86 и ICAM-1.

[00522] В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуностимулятор выбран из группы, включающей ИФН-гамма (ИФН- γ), ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-23, М-КСФ, ГМ-

КСФ, фактор некроза опухоли, липид А, CpG, CD80, CD86 и ICAM-1, или их комбинации. В соответствии с другими аспектами клеточный иммунотерапевтический агент выбран из группы, включающей дендритные клетки, Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, модифицированные химерным антигенным рецептором эффекторные Т-клетки, направленные на тип опухоли пациента, В лимфоциты, естественные клетки-киллеры, клетки костного мозга и любые другие клетки иммунной системы пациента или их комбинации. В одном аспекте иммуностимулятор противораковой вакцины включает один или более цитокинов, таких как интерлейкин 2 (ИЛ-2), ГМ-КСФ, М-КСФ и интерферон-гамма (ИФН- γ), один или более агонистов Toll-подобных рецепторов и/или адьювантов, таких как монофосфорилый липид А, липид А, липидный конъюгат мурамилдипептида (MDP, muramyl dipeptide) и двухцепочечная РНК, или один или более костимулирующих мембранных белков и/или белков клеточной адгезии, таких как CD80, CD86 и ICAM-1, или любую комбинацию перечисленного выше. В одном аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой цитокин, выбранный из группы, включающей интерлейкин 2 (ИЛ-2), ГМ-КСФ, М-КСФ и интерферон-гамма (ИФН- γ). В другом аспекте противораковая вакцина включает иммуностимулятор, который представляет собой агонист Toll-подобных рецепторов и/или адьювант, выбранный из группы, включающей монофосфорилый липид А, липид А и липидный конъюгат мурамилдипептида (MDP) и двухцепочечную РНК. В еще одном аспекте противораковая вакцина включает иммуносимулятор, который представляет собой костимулирующий мембранный белок и/или белок клеточной адгезии, выбранный из группы, включающей CD80, CD86 и ICAM-1.

[00523] В различных вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий может включать противораковую вакцину, причем противораковая вакцина включает любой опухолевый антиген, который можно потенциально применять для конструирования слитого белка по настоящему изобретению и, в частности, следующее: (а) раково-тестикулярные антигены, в том числе NY-ESO-1, SSX2, SCP1, а также RAGE, BAGE, GAGE и полипептиды семейства MAGE, например, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 и MAGE-12, которые можно применять, например, для нацеливания на меланому, опухоли легкого, головы и шеи, NSCLC, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря; (б) мутированные антигены, в том числе p53, связанные с различными солидными опухолями, например, колоректальным раком, раком легких, головы и шеи; p21/Ras, связанный, например, с меланомой, раком поджелудочной железы и колоректальным раком; CDK4, связанный, например, с меланомой; MUM1, связанный, например, с меланомой; каспаза-8, связанная, например, с раком головы и шеи; CIA 0205, связанный, например, с раком мочевого пузыря; HLA-A2-R1701, бета-катенин, связанный, например, с меланомой; TCR, связанный, например, с Т-клеточной неходжкинской лимфомой; BCR-abl, связанный, например, с хроническим миелогенным лейкозом; триозофосфатизомераза; KIA 0205; CDC-27, и LDLR-FUT; (с) сверхэкспрессированные антигены, в том числе галектин

4, связанный, например, с колоректальным раком; галектин 9, связанный, например, с болезнью Ходжкина; протеиназа 3, связанная, например, с хроническим миелогенным лейкозом; WT 1, связанный, например, с различными лейкозами; карбоангидраза, связанная, например, с раком почки; альдолаза А, связанная, например, с раком легкого; PRAME, связанный, например, с меланомой; HER-2/neu, связанный, например, с раком молочной железы, толстой кишки, легкого и яичника; маммаглобин, альфа-фетопроtein, связанный, например, с гепатомой; KSA, связанный, например, с колоректальным раком; гастрин, связанный, например, с раком поджелудочной железы и пищевода; каталитический белок теломеразы, MUC-1, связанный, например, с раком молочной железы и яичника; G-250, связанный, например, с почечноклеточной карциномой; p53 связанный, например, с раком молочной железы, толстого кишечника; и раково-эмбриональный антиген, связанный, например, с раком молочной железы, раком легкого, и видами рака желудочно-кишечного тракта, такими как колоректальный рак; (d) общие антигены, в том числе меланомно-меланоцитарные дифференцировочные антигены, такие как MART-1/Melan A; gp100; MC1R; рецептор меланоцитостимулирующего гормона; тирозиназа; связанный с тирозиназой белок-1/TRP1 и связанный с тирозиназой белок-2/TRP2, связанный, например, с меланомой; (e) ассоциированные с предстательной железой антигены, в том числе PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, связанные, например, с раком предстательной железы; (f) идиотипы иммуноглобулинов, ассоциированные с миеломой и В-клеточными лимфомами. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более ТАА могут быть выбраны из p1 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигенов вируса Эпштейна-Барр, EBNA, антигенов папилломавируса человека (HPV), в том числе E6 и E7, антигенов вируса В и С, антигенов лимфотропного Т-клеточного вируса, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, бета-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (связывающий Mac-2 белок/связанный с циклофилином С белок), TAAL6, TAG72, TLP, TPS или любой их комбинации.

[00524] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий может включать опухолевый антиген, содержащий всю аминокислотную последовательность, ее часть или конкретные иммуногенные эпитопы человеческого белка.

[00525] В различных вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий может включать мРНК, способную кодировать любой один или несколько из вышеупомянутых раковых антигенов, пригодных для синтеза противораковой вакцины. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления изобретения противораковая вакцина на основе мРНК может обладать одним или более из следующих свойств: а) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, перемежается

чувствительными к расщеплению сайтами; b) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, связана напрямую друг с другом без линкера; c) мРНК, кодирующая каждый раковый антиген, связана друг с другом одним нуклеотидным линкером; d) каждый раковый антиген включает 20-40 аминокислот и центрально расположенную мутацию SNP; e) по меньшей мере 40% раковых антигенов обладают наивысшей аффинностью к молекулам МНС класса I от субъекта; f) по меньшей мере 40% раковых антигенов обладают наивысшей аффинностью к молекулам МНС класса II от субъекта; g) по меньшей мере 40% раковых антигенов имеют прогнозируемую аффинность связывания $IC_{50} > 500$ нМ для HLA-A, HLA-B и/или DRB1; h) мРНК кодирует от 1 до 15 раковых антигенов; i) 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с МНС класса I и 10-60% раковых антигенов имеют аффинность связывания с МНС класса II; и/или j) мРНК, кодирующая раковые антигены, устроена так, что раковые антигены упорядочены для сведения к минимуму псевдоэпитопов.

[00526] В различных вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой РНК-вакцину, содержащую по меньшей мере один полинуклеотид РНК, имеющий открытую рамку считывания, кодирующую по меньшей мере один антигенный полипептид или его иммуногенный фрагмент, тем самым вызывая у субъекта иммунный ответ, специфичный к антигенному полипептиду или его иммуногенному фрагменту, в комбинации с введением неполиморфной формы, кристаллической формы и кристаллической солевой формы Соединения 1 либо в той же композиции, либо в отдельной композиции, вводимых одновременно или последовательно, причем титр антитела против антигенного полипептида у субъекта увеличивается после вакцинации по сравнению с титром антитела против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака. «Антитело к антигенному полипептиду» представляет собой сывороточное антитело, которое специфически связывается с антигенным полипептидом.

[00527] Профилактически эффективная доза представляет собой терапевтически эффективную дозу, которая предотвращает развитие рака на клинически приемлемом уровне. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективная доза представляет собой дозу, указанную в листовке-вкладыше в упаковке вакцины. В контексте данного документа традиционная вакцина относится к вакцине, отличной от мРНК-вакцин по настоящему изобретению. Например, традиционная вакцина включает без ограничения вакцины против живых микроорганизмов, вакцины с убитыми микроорганизмами, субъединичные вакцины, антигенные белковые вакцины, ДНК-вакцины и т.п. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения традиционная вакцина представляет собой вакцину, которая получила одобрение регулирующих органов и/или зарегистрирована национальным органом по регулированию лекарственных средств, например Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration) в США или Европейским агентством по

лекарственным средствам (EMA, European Medicines Agency).

[00528] В некоторых вариантах осуществления изобретения титр антител против антигенного полипептида у субъекта увеличивается с 1 log до 10 log после вакцинации по сравнению с титром антител против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения титр антител против антигенного полипептида у субъекта увеличивается до 1 log после вакцинации по сравнению с титром антител против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения титр антител против антигенного полипептида у субъекта увеличивается до 2 log после вакцинации по сравнению с титром антител против антигенного полипептида у субъекта, вакцинированного профилактически эффективной дозой традиционной вакцины против рака.

[00529] В аспектах по настоящему изобретению представлены нуклеиновые кислотные вакцины, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид, при этом полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения *in vivo* хозяину, что обеспечивает титр антител, превышающий критерий серозащиты по первому антигену для приемлемого процента людей. В некоторых вариантах осуществления изобретения титр антител, продуцируемых вакцинами мРНК по настоящему изобретению, представляет собой титр нейтрализующих антител. В некоторых вариантах осуществления изобретения титр нейтрализующих антител больше, чем у белковой вакцины. В других вариантах осуществления изобретения титр нейтрализующих антител, продуцируемых вакцинами мРНК по настоящему изобретению, больше, чем у адъювантной белковой вакцины. В других вариантах осуществления изобретения титр нейтрализующих антител, продуцируемых вакцинами мРНК по настоящему изобретению, составляет 1000-10000, 1200-10000, 1400-10000, 1500-10000, 1000-5000, 1000-4000, 1800-10000, 2000-10000, 2000-5000, 2000-3000, 2000-4000, 3000-5000, 3000-4000 или 2000-2500. Титр нейтрализации обычно выражается как максимальное разведение сыворотки, необходимое для достижения 50% уменьшения количества бляшек.

[00530] В предпочтительных аспектах иммунотерапевтические агенты на основе РНК-вакцины по настоящему раскрытию (например, вакцины мРНК) продуцируют профилактически и/или терапевтически эффективные уровни, концентрации и/или титры антиген-специфических антител в крови или сыворотке вакцинированного субъекта. Как определено в данном документе, термин «титр антител» относится к количеству антиген-специфического антитела, продуцируемого у субъекта, например, у человека. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения титр антител выражается как величина, обратная наибольшему разведению (в серийном разведении), которое все еще обеспечивает положительный результат. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения титр антител определяют или измеряют с помощью иммуноферментного

твердофазного анализа (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). В иллюстративных вариантах осуществления изобретения титр антител определяют или измеряют с помощью анализа нейтрализации, например с помощью анализа микронеutralизации. В некоторых аспектах измерение титра антител выражается как соотношение, например 1:40, 1:100 и т.п.

[00531] В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина обеспечивает титр антител более 1:40, более 1:100, более 1:400, более 1:1000, более 1:2000, более 1:3000, более 1:4000, более 1:500, более 1:6000, более 1:7500, более 1:10000. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения титр антител продуцируется или достигается через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения титр продуцируется или достигается после введения субъекту разовой дозы вакцины. В других вариантах осуществления изобретения титр создается или достигается после нескольких доз, например, после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных аспектах изобретения антиген-специфические антитела измеряются в единицах мкг/мл или измеряются в единицах МЕд/л (международных единиц на литр) или мМЕд/мл (международных милли-единиц на мл). В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина обеспечивает более 0,5 мкг/мл, более 0,1 мкг/мл, более 0,2 мкг/мл, более 0,35 мкг/мл, более 0,5 мкг/мл, более 1 мкг/мл, более 2 мкг/мл, более 5 мкг/мл или более 10 мкг/мл. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения эффективная вакцина обеспечивает более 10 мМЕд/мл, более 20 мМЕд/мл, более 50 мМЕд/мл, более 100 мМЕд/мл, более 200 мМЕд/мл, более 500 мМЕд/мл или более 1000 мМЕд/мл. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения уровень или концентрация антител продуцируется или достигается через 10 дней после вакцинации, через 20 дней после вакцинации, через 30 дней после вакцинации, через 40 дней после вакцинации или через 50 или более дней после вакцинации. В иллюстративных вариантах осуществления изобретения уровень или концентрация продуцируется или достигается после введения одной дозы вакцины. В других вариантах осуществления изобретения уровень или концентрация продуцируется или достигается после нескольких доз, например, после первой и второй дозы (например, бустерной дозы). В иллюстративных вариантах осуществления изобретения уровень или концентрация антител определяют или измеряют с помощью иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA). В иллюстративных вариантах осуществления изобретения уровень или концентрацию антител определяют или измеряют с помощью анализа нейтрализации, например с помощью анализа микронеutralизации. Также предусмотрены вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащие один или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, при этом полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения *in vivo* хозяину для выработки более длительно сохраняющегося высокого титра антител, чем титр антител, вызванный вакциной мРНК, содержащей стабилизирующий элемент, или составленной с адьювантом и кодирующей

первый антигенный полипептид. В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотид РНК введен в состав для продуцирования нейтрализующих антител в течение одной недели после однократного введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения адъювант выбран из катионного пептида и иммуностимулирующей нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения катионный пептид представляет собой протамин.

[00532] Иммунотерапевтические агенты, содержащие вакцину на основе нуклеиновой кислоты, содержащей один или более полинуклеотидов РНК с открытой рамкой считывания, включающей по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающей нуклеотидную модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, причем полинуклеотид РНК присутствует в составе для введения *in vivo* хозяину, таким образом, что уровень экспрессии антигена у хозяина значительно превышает уровень экспрессии антигена, продуцируемый мРНК-вакциной, содержащей стабилизирующий элемент или содержащей адъювант и кодирующей первый антигенный полипептид.

[00533] В других аспектах представлены вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащие один или несколько полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, включающую по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающую нуклеотидную модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, при этом вакцина содержит по меньшей мере в 10 раз меньше полинуклеотида РНК, чем требуется для немодифицированной вакцины мРНК для получения эквивалентного титра антител. В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотид РНК присутствует в дозировке 25-100 мкг.

[00534] В аспектах настоящего изобретения также представлена единица применения вакцины, включающая от 10 мкг до 400 мкг одного или более полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, включающую по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающую модификацию нуклеотида, причем открытая рамка считывания кодирует первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, введенные в состав для доставки субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина дополнительно содержит катионную липидную наночастицу.

[00535] В аспектах изобретения представлены способы создания, поддержания или восстановления антигенной памяти к опухоли у индивида или популяции индивидов, включающих введение указанному индивиду или популяции антигенной вакцины с нуклеиновой кислотой, усиливающей память, содержащей (а) по меньшей мере один полинуклеотид РНК, включающий по меньшей мере одну химическую модификацию или необязательно не включающий модификацию нуклеотидов, и две или более открытых рамок считывания с оптимизированными кодонами, при этом указанные открытые рамки

считывания кодируют набор эталонных антигенных полипептидов, и (b) необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцину вводят индивиду посредством выбранного из группы способа, включающего внутримышечное введение, внутрикожное введение и подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия введения включает контактирование мышечной ткани субъекта с устройством, подходящим для инъекции композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия введения включает контактирование мышечной ткани субъекта с устройством, подходящим для инъекции композиции в комбинации с электропорацией.

[00536] В аспектах изобретения представлены способы вакцинации субъекта, включающие введение субъекту разовой дозы от 25 мкг/кг до 400 мкг/кг вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащей один или несколько полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид в эффективном количестве для вакцинации субъекта.

[00537] В других аспектах представлены вакцины на основе нуклеиновой кислоты, содержащие один или несколько полинуклеотидов РНК, имеющих открытую рамку считывания, включающую по меньшей мере одну химическую модификацию, открытую рамку считывания, кодирующую первый антигенный полипептид или конкатемерный полипептид, при этом вакцина имеет по меньшей мере в 10 раз меньше полинуклеотида РНК, чем требуется для немодифицированной вакцины мРНК для получения эквивалентного титра антител. В некоторых вариантах осуществления изобретения полинуклеотид РНК присутствует в дозировке 25-100 мкг.

[00538] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии для неполиморфной формы, кристаллической формы или формы кристаллической соли Соединения 1 могут представлять собой иммунотерапевтический агент на основе биспецифического антитела. Биспецифическое антитело может включать белковую конструкцию, имеющую первый антиген-связывающий фрагмент и второй антиген-связывающий сайт, который связывается с цитотоксической иммунной клеткой. Первый антиген-связывающий сайт может связываться с опухолевым антигеном, который подвергается лечению комбинацией по настоящему изобретению. Например, первый антиген-связывающий фрагмент может связываться с неограничивающим примером опухолевых антигенов, выбранных из EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-связывающего белка, GD2, GD3, GM2, VEGF. Среди прочих указаны VEGFR, интегрин $\alpha V\beta 3$, интегрин $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, ERHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенасцин. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый антиген-связывающий фрагмент обладает специфичностью к белку или пептиду, который сверхэкспрессируется на опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый антиген-связывающий фрагмент обладает

специфичностью к белку, который сверхэкспрессируется на опухолевой клетке по сравнению с соответствующей неопухолевой клеткой. В контексте данного документа термин «соответствующая неопухолевая клетка» относится к неопухолевой клетке, которая принадлежит к тому же типу клеток, что и исходная опухолевая клетка. Отмечено, что такие белки не обязательно отличаются от опухолевых антигенов. Неограничивающие примеры включают раково-эмбриональный антиген (CEA, carcinoembryonic antigen), который сверхэкспрессируется в большинстве карцином толстой и прямой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта; рецепторы херегулина (HER-2, neu или c-erbB-2), которые часто сверхэкспрессируются при раке молочной железы, яичника, толстой кишки, легкого, предстательной железы и шейки матки; рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor), который высоко экспрессируется в ряде солидных опухолей, включая опухоли молочной железы, головы и шеи, немелкоклеточного легкого и простаты; рецептор асиалогликобелка; рецептор трансферрина; рецептор серпинового ферментного комплекса, который экспрессируется на гепатоцитах; рецептор фактора роста фибробластов (FGFR, fibroblast growth factor receptor), который сверхэкспрессируется на клетках аденокарциномы протока поджелудочной железы; рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor), для генной терапии против ангиогенеза; рецептор фолиевой кислоты, который избирательно сверхэкспрессируется в 90% неслизистых карцином яичников; гликокаликс клеточной поверхности; углеводные рецепторы; и полимерный рецептор иммуноглобулина.

[00539] Второй антиген-связывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически связывается с антигеном, белком или полипептидом, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (клетки CIK). Неограничивающие примеры антигенов, экспрессируемых на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящих для применения в соответствии с настоящим раскрытием, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, рецептор Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальный белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй антиген-связывающий фрагмент связывается с CD3 цитотоксической иммунной клетки, например, клетки CIK. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй антиген-связывающий фрагмент связывается с CD56 цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй антиген-связывающий фрагмент связывается с рецептором Fc цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления изобретения Fc-область биспецифического антитела связывается с Fc-рецептором цитотоксической иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй антиген-связывающий фрагмент представляет собой любую молекулу, которая специфически

связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки (например, клетки СИК). Второй антиген-связывающий фрагмент является специфичным для антигена на цитотоксической иммунной клетке. Примеры цитотоксических иммунных клеток включают, но не ограничиваются ими, СИК-клетки, Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, активированные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (НК), НК-Т-клетки, лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), макрофаги и дендритные клетки. Второй антиген-связывающий фрагмент специфически связывается с антигеном, экспрессируемым на поверхности цитотоксической иммунной клетки. Неограничивающие примеры антигенов, экспрессируемых на поверхности цитотоксических иммунных клеток, подходящих для модуляции в соответствии с настоящим раскрытием, могут включать CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, рецептор Fc, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальный белок воспаления 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 и лиганд Fas. В других вариантах осуществления изобретения модулятор биспецифических антител представляет собой активатор костимулирующей молекулы (например, агонист OX40). В одном варианте осуществления изобретения агонист OX40 представляет собой молекулу биспецифического антитела к OX40 и другому опухолевому антигену или костимулирующему антигену. Агонист OX40 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором (конструкцией антитела) PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела к OX40 представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с GITR и PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В одном иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела к OX40 вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-1 (например, с молекулой антитела против PD-1, как описано в данном документе). Молекула антитела к OX40 и молекула антитела к PD-1 могут быть в форме отдельной композиции антитела или в виде молекулы биспецифического антитела. В других вариантах осуществления изобретения агонист OX40 можно вводить в комбинации с другой костимулирующей молекулой, например, агонистом GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй антиген-связывающий фрагмент связывается с рецептором Fc на цитотоксической иммунной клетке, например, клетке СИК.

[00540] В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапевтический агент на основе биспецифического антитела обладает специфичностью к опухолевому антигену и клетке СИК, которая приближает опухолевую клетку, экспрессирующую антиген опухоли, к клетке СИК, что приводит к элиминации опухолевой клетки за счет противоопухолевой цитотоксичности клетки СИК. В некоторых

вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело обладает специфичностью в отношении опухолевого антигена, но не обладает специфичностью в отношении клетки СИК, однако область Fc биспецифического антитела может связываться с рецептором Fc клетки СИК, что, в свою очередь, приводит к образованию опухолевой клетки в непосредственной близости от клетки СИК, что приводит к уничтожению опухолевой клетки за счет противоопухолевой цитотоксичности клетки СИК. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело обладает специфичностью к клетке СИК, но не обладает специфичностью к опухолевой клетке, однако область Fc биспецифического антитела может связываться с рецептором Fc опухолевой клетки, что, в свою очередь, приближает опухолевую клетку к клетке СИК, что приводит к уничтожению опухолевой клетки за счет противоопухолевой цитотоксичности клетки СИК.

[00541] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько дополнительных видов терапии представляют собой мультивалентное антитело/слитый белок/конструкцию иммунотерапевтического агента, взаимодействующие с иммунными клетками при одновременном введении с ингибитором контрольной точки. В различных вариантах осуществления изобретения иллюстративный иммунотерапевтический агент может включать в себя мультивалентное антитело/слитый белок/конструкцию, взаимодействующую с иммунными клетками, которая может содержать рекомбинантную структуру, например, все сконструированные антитела, которые не имитируют исходную структуру IgG. В данном случае применяются разные стратегии мультимеризации фрагментов антител. Например, укорочение пептидного линкера между V-доменами приводит к самоассоциации scFv в димер (диатело; 55 кДа). Биспецифические диатела образуются в результате нековалентной ассоциации двух фрагментов VHA-VLB и VHB-VLA, экспрессируемых в одной и той же клетке. Это приводит к образованию гетеродимеров с двумя разными сайтами связывания. Одноцепочечные диатела (sc-диатела) представляют собой биспецифические молекулы, в которых фрагменты VHA-VLB и VHB-VLA связаны между собой дополнительным третьим линкером. Тандемные диатела (Tandabs) представляют собой четырехвалентные биспецифические антитела, вырабатываемые двумя sc-диателами.

[00542] Также сюда включены ди-диатела, известные в данной области. Данная молекула массой 130 кДа образуется посредством слияния диатела с N-концом домена CH3 IgG, что приводит к структуре, подобной IgG. Другими производными диател являются триатера и тетратела, которые складываются в тримерные и тетрамерные фрагменты за счет укорачивания линкера до <5 или 0-2 остатков. Также представлены конструкции (scFv)₂, известные как «биспецифический захват Т-клеток» (BITE). BITE представляют собой биспецифические одноцепочечные антитела, состоящие из двух фрагментов антител scFv, соединенных гибким линкером, которые направлены против поверхностного антигена на клетках-мишенях и CD3 на Т-клетках. Также представлены форматы двухвалентных (Fab)₂ и трехвалентных (Fab)₃ антител. Также представлены мини-тела и тримерные тела,

полученные из scFv. Иллюстративные конструкции, пригодные для нацеливания на опухолевые антигены, могут включать одно или более из следующих: диатело, однопочечное (sc)-диатело (scFv)₂, миниантитело, минитело, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, конструкции тримерного антитела, конструкции антител триател, конструкции антитела-тримертела, конструкции антитела-трителя, конструкции антитела-коллатела, (scFv-TNFα)₃, F(ab)₃/DNL. Примеры цитотоксических иммунных клеток включают, но не ограничиваются ими, СИК-клетки, Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, активированные Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (NK), NK-Т-клетки, лимфокин-активированные киллеры (LAK), макрофаги и дендритные клетки.

[00543] В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько дополнительных лекарственных средств представляют собой радиоконъюгаты.

[00544] В различных вариантах осуществления изобретения радиоконъюгат представляет собой небольшую молекулу или большую молекулу (в данном документе именуемую «агентом, направленным на клеточную мишень»), например полипептид, антитело или его фрагмент, который связан или иным образом прикреплен к радионуклиду, или множеству радионуклидов, так что связывание радиоконъюгата с его мишенью (белком или молекулой на или в раковой клетке) приведет к гибели или морбидности указанной раковой клетки. В различных вариантах осуществления изобретения радиоконъюгат может представлять собой нацеленный на клетки агент, меченный радионуклидом, или нацеленный на клетки агент может быть связан или иным образом прикреплен к частице, или микрочастице, или наночастице, содержащей множество радионуклидов, при этом радионуклиды являются одинаковыми или разными. Способы синтеза радиоконъюгатов известны в данной области и могут включать класс иммуноглобулинов или их антигенсвязывающих частей, которые конъюгированы с токсичным радионуклидом.

[00545] В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула, которая связывается с раковой клеткой, может быть известна как «агент нацеленный на клетку». При использовании в данном документе, пример агента, нацеленного на клетки, может позволить наночастицам или радионуклиду, содержащим лекарственное средство, нацеливаться на конкретные типы представляющих интерес клеток. Примеры нацеленных на клетки агентов включают, но не ограничиваются ими, небольшие молекулы (например, фолат, аденозин, пурин) и большие молекулы (например, пептид или антитело), которые связываются с или нацеливаются на связанный с опухолью антиген. Примеры связанных с опухолью антигенов включают, но не ограничиваются ими, аденозиновые рецепторы, альфа v бета 3, аминопептидазу Р, альфа-фетопротеин, раковый антиген 125, раково-эмбриональный антиген, sCaveolin-1, хемокиновые рецепторы, кластерин, онкофетальные антигены, CD20, эпителиальный опухолевый антиген, связанный с меланомой антиген, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, рецептор фолиевой кислоты, простатоспецифический мембранный антиген, простатоспецифический антиген, пуриновые рецепторы, радиационно-индуцированный рецептор клеточной поверхности, серпин В3, серпин В4, антиген плоскоклеточной карциномы, тромбоспондин, опухоль антиген 4,

ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, тирозиназы и тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления изобретения нацеленный на клетки агент представляет собой фолат или фолатное производное, которое специфически связывается с рецепторами фолата (FR, folate receptor). В некоторых вариантах осуществления изобретения нацеленный на клетки агент представляет собой антитело, биспецифическое антитело, триспецифическое антитело или их антигенсвязывающую конструкцию, которая специфически связывается с раковым антигеном, выбранным из EGFR, HGFR, Her2, EPCAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинов, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-связывающего белка, GD2, GD3, GM2, VEGF. Среди прочих указаны VEGFR, интегрин $\alpha V\beta 3$, интегрин $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP и тенаascin.

[00546] Применение фолата в качестве нацеленного агента в радиоконъюгате также обеспечивает нацеливание как на опухолевые клетки, так и на регуляторные Т-клетки (Treg) для разрушения. Хорошо известно, что большое количество Treg-клеток подавляет опухолевый иммунитет. В частности, Treg-клетки подавляют (чужеродные и собственные) реактивные Т-клетки, не убивая их, посредством контактно-зависимой или цитокиновой секреции (например, ИЛ-10, TGF-бета и т.п.). FR4 избирательно активируется на Treg-клетках. Было показано, что антитело блокирует FR4-обедненные Treg-клетки и провоцирует опухолевый иммунитет у мышей с опухолью. Таким образом, покрытые фолатом наночастицы PBM, несущие цитотоксический агент, будут принимать FR-экспрессирующие клетки для своего разрушения, что как напрямую (т.е. клетки BrCa), так и косвенно (т.е. ассоциированные с опухолью молочной железы и периферические Treg-клетки) ингибирует прогрессирование опухоли.

[00547] В другом дополнительном варианте осуществления изобретения нацеленный агент представляет собой антитело или пептид, или поливалентное антитело/слитый белок/конструкции, взаимодействующие с иммунными клетками, способные связывать антигены, ассоциированные с опухолью, состоящие из, но не ограничивающиеся ими, следующих: аденозиновые рецепторы, альфа v бета 3, аминоксиптидаза Р, альфа фетопролайн, раковый антиген 125, раково-эмбриональный антиген, кавеолин-1, хемокиновые рецепторы, кластерин, онкофетальные антигены, CD20, рецептор фактора роста человека (HGFR), антиген эпителиальной опухоли, ассоциированный с меланомой антиген, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, рецептор фолиевой кислоты, простатоспецифический мембранный антиген, простатоспецифический антиген, пуриновые рецепторы, радиационно-индуцированный рецептор клеточной поверхности, серпин В3, серпин В4, антиген плоскоклеточной карциномы, тромбоспондин, опухолевый антиген 4, ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, тирозиназа, тирозинкиназы и т.п.

[00548] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько дополнительных видов терапии представляют собой протокол вакцинации. В различных вариантах осуществления изобретения иллюстративные вакцины включают вакцины,

применяемые для стимуляции иммунного ответа на раковые антигены.

[00549] Количество как неполиформной формы, кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1, раскрытой в данном документе, так и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с вспомогательными материалами для получения единичной дозированной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по настоящему изобретению составлены таким образом, чтобы можно было вводить дозу от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки согласно настоящему изобретению.

[00550] Дополнительный терапевтический агент может действовать синергически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях может быть меньше, чем количество, требуемое при монотерапии с использованием только данного терапевтического агента, или может быть меньше побочных эффектов для пациента при использовании более низкой дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения в таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 10000 мкг/кг массы тела/сутки дополнительного терапевтического агента.

[00551] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой ингибитор киназ, выбранный из следующего: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназы, киназы фосфоорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, 1NS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β /R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYR, FRK, JAK, ABL, ALK, CDK7, CDK12, CDK13, KRAS и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапий представляют собой ингибитор белков CD47 и MALT1.

[00552] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляют собой ингибитор поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP). Иллюстративные ингибиторы PARP включают, но не ограничиваются ими, олапариб (Lynparza®), рукаприб (Rubraca®) нирапариб (Zejula®), талзопариб (Talzenna®) и TPST-1120.

[00553] В одном варианте осуществления изобретения один или более дополнительных видов терапии представляет собой ингибитор киназы. Иллюстративные ингибиторы киназы включают иматиниб, барицитиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, лапатиниб, нилотиниб, пирфенидон, занубрутиниб, упадацитиниб, федратиниб, энтректиниб, альпелисиб, пазопаниб, кризотиниб, вемурафениб, вандетаниб, руксолитиниб, акситиниб, босутиниб, регорафениб, тофацитиниб, кабозантиниб, понатиниб, траметиниб, дабрафениб, афатиниб, ибрутиниб, церитиниб, идегалисиб,

нинтеданиб, палбоциклиб, ленватиниб, кобиметиниб, абемациклиб, акалабрутиниб, алектиниб, биниметиниб, бригаиниб, энкорафениб, эрдафитиниб, эверолимус, фостаматиниб, гилтер, ларотректиниб, лорлатиниб, нетарсудил, осимертиниб, пексидартиниб, рибоциклиб, темсиролимус, XL-147, XL-765, XL-499 и XL-880. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор HSP90 (например, XL888), модуляторы X рецептора печени (LXR), модуляторы ретинол-связанного орфанного рецептора гамма (ROR γ), ингибитор СК1, ингибитор СК1-а, ингибитор пути Wnt (например, SST-215) или ингибитор минералокортикоидного рецептора (например, эсаксеренон или XL-550) для лечения заболевания, раскрытого в данном документе, такого как рак.

[00554] В некоторых вариантах осуществления изобретения одним или несколькими дополнительными видами терапии является полатузумаб ведотин.

[00555] Фармацевтические композиции, содержащие неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1 в соответствии с настоящим раскрытием, будут содержать эффективное количество неполиморфной формы, кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1, иммунотерапевтического агента и/или того и другого, обычно диспергированных в фармацевтически приемлемом вспомогательном веществе. Фразы «фармацевтически или фармакологически приемлемые» относятся к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному, такому как, например, человек, в зависимости от ситуации. Приготовление фармацевтической композиции, которая содержит неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1, будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия, как проиллюстрировано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006). Кроме того, следует понимать, что для введения животным (например, человеку) препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты. Конкретным примером фармакологически приемлемого вспомогательного вещества для комбинированной композиции, содержащей неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1 в смеси с иммунотерапевтическим агентом, как описано в данном документе, является боратный буфер или стерильный солевой раствор (0,9% NaCl).

[00556] Составы иммунотерапевтического агента, например, антитела модулятора иммунной контрольной точки, применяемого в соответствии с настоящим описанием, могут быть приготовлены для хранения путем смешивания антитела, имеющего необходимую степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или стабилизаторами, как подробно описано и проиллюстрировано в Remington's Pharmaceutical Sciences 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006), в форме лиофилизированных составов или водных

растворов и/или суспензий. Приемлемые наполнители, буферы или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях и включают приемлемые водные и/или неводные вспомогательные вещества, которые можно применять в фармацевтических составах по настоящему изобретению, например воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их приемлемые смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью применения материалов покрытия, таких как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и с помощью применения поверхностно-активных веществ, буферов, таких как фосфат, цитрат и другие органические кислоты. Антиоксиданты могут включать, например, (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, натрия бисульфат, натрия метабисульфит, натрия сульфит и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п. и (3) агенты, хелатирующие ионы металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминатетрауксусная кислота (EDTA), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид; бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; пирокатехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); низкомолекулярные вещества (менее чем приблизительно 10 остатков). Другие примеры фармацевтически приемлемых наполнителей могут включать полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включающие глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбитол; солеобразующие противоионы, такие как натрий, комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы) и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

[00557] В одном иллюстративном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции необязательно могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как регуляторы pH и буферные агенты и агенты, регулирующие токсичность, например, ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция и лактат натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитела-ингибиторы контрольных точек или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему раскрытию введены в состав и могут быть лиофилизированы для хранения и восстановлены в подходящем вспомогательном веществе перед использованием в соответствии с известными в данной области способами лиофилизации и восстановления. В одной

иллюстративной фармацевтической композиции, содержащей одно или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающий фрагмент, композицию готовят в виде стерильного, не содержащего консервантов раствора одного или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающих фрагментов для внутривенного или подкожного введения. Состав может поставляться в виде одноразовой, предварительно заполненной ручки, в виде одноразового, например, содержащего около 1 мл в предварительно заполненном стеклянном шприце, или в виде одноразового флакона для институционального применения. Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция, содержащая антитело-ингибитор контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент, была прозрачной и бесцветной, с рН приблизительно 6,9-5,0, предпочтительно с рН 6,5-5,0 и даже более предпочтительно с рН в диапазоне от около 6,0 до около 5,0. В различных вариантах осуществления изобретения составы, содержащие фармацевтические композиции, могут содержать от около 500 мг до около 10 мг, или от около 400 мг до около 20 мг, или от около 300 мг до около 30 мг, или от около 200 мг до около 50 мг антитела-ингибитора контрольной точки или его антигенсвязывающего фрагмента на мл раствора при разведении и введении субъекту. Иллюстративные вспомогательные вещества для инъекций или инфузий могут включать маннит, моногидрат лимонной кислоты, двухосновный дигидрат натрия фосфат, моноосновный дигидрат натрия фосфат, полисорбат 80, натрия хлорид, натрия цитрат и воду для парентерального введения, например, внутривенного, внутримышечного, внутрибрюшинного или подкожного введения.

[00558] В другом иллюстративном варианте осуществления изобретения один или более иммунотерапевтических агентов или их антигенсвязывающий фрагмент приготовлены для внутривенного или подкожного введения в виде стерильного водного раствора, содержащего 1-75 мг/мл или более предпочтительно около 5-60 мг/мл, или еще более предпочтительно около 10-50 мг/мл или даже более предпочтительно около 10-40 мг/мл антитела с ацетатом натрия, полисорбатов 80 и хлоридом натрия при рН в диапазоне от около 5 до 6. Предпочтительно, состав для внутривенного или подкожного введения представляет собой стерильный водный раствор, содержащий 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг/мл иммунотерапевтического агента, например, антитела-ингибитора иммунной контрольной точки или его антигенсвязывающего фрагмента с 20 мМ ацетата натрия, 0,2 мг/мл полисорбата 80 и 140 мМ хлорида натрия при рН 5,5. Дополнительно раствор, содержащий антитело-ингибитор контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент, может содержать, среди многих других соединений, гистидин, маннит, сахарозу, трегалозу, глицин, полиэтиленгликоль, ЭДТА, метионин и любую их комбинацию, и многие другие соединения, известные в соответствующей области техники.

[00559] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию содержит следующие компоненты: 5-500 мг иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему раскрытию, 10 мМ гистидина, 5% сахарозы и 0,01% полисорбата 80 при рН 5,8, с

неполиморфной формой, кристаллической формой и кристаллической солевой формой Соединения 1. Эта композиция может быть представлена в виде лиофилизированного порошка. При разведении порошка в полном объеме композиция сохраняет тот же состав. В качестве альтернативы порошок может быть разведен в половине объема, в таком случае композиция содержит 10-500 мг иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему раскрытию, 20 мМ гистидина, 10% сахарозы и 0,02% полисорбата 80 при pH 5,8.

[00560] В одном варианте осуществления изобретения часть дозы вводят внутривенным болюсом, а остальную часть - путем инфузии состава иммунотерапевтического агента. Например, от около 0,001 до около 200 мг/кг, например, от около 0,001 мг/кг до около 100 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 50 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг внутривенной инъекции иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть введены в виде болюса, а остальная доза антитела может быть введена с помощью внутривенной инъекции. Предварительно определенную дозу иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить, например, в течение периода от часа до двух часов или до пяти часов.

[00561] В другом варианте осуществления изобретения часть дозы вводят с помощью подкожной инъекции и/или инфузии в виде болюса, а остаток - с помощью инфузии состава иммунотерапевтического агента. В некоторых иллюстративных дозах состав иммунотерапевтического агента можно вводить подкожно в дозе от около 0,001 до около 200 мг/кг, например, от около 0,001 мг/кг до около 100 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 50 мг/кг, или от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг внутривенной инъекции иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу можно вводить в виде болюса, а остаток иммунотерапевтического агента можно вводить с помощью подкожной или внутривенной инъекции. Предварительно определенную дозу иммунотерапевтического агента или его антигенсвязывающего фрагмента можно вводить, например, в течение периода от часа до двух часов или до пяти часов.

[00562] Состав в данном документе также может содержать более одного активного соединения, при необходимости, для конкретного показания, подлежащего лечению, предпочтительно соединения с дополнительными видами активности, которые не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Например, может потребоваться предоставление одного или более иммунотерапевтических агентов с другими специфичностями. В качестве альтернативы или в дополнение композиция может содержать противовоспалительный агент, химиотерапевтический агент, цитотоксический агент, цитокин, агент, ингибирующий рост клеток, и/или низкомолекулярный антагонист. Такие молекулы присутствуют в надлежащей комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемого применения.

[00563] Составы, предназначенные для введения *in vivo*, должны быть стерильными

или практически стерильными. Данное условие легко достигается фильтрацией через стерильные фильтрующие мембраны.

[00564] В различных вариантах осуществления изобретения иллюстративные составы фармацевтических композиций, описанных в данном документе, можно приготовить с помощью способов, общеизвестных в области получения фармацевтических составов. Как правило, такие способы приготовления могут включать стадию объединения активного ингредиента с наполнителем или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами а затем, при необходимости, упаковку продукта в требуемую однодозовую или многодозовую емкость.

[00565] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция, содержащая неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1, также может быть доставлена в везикуле, а иммунотерапевтический агент может быть доставлен в том же липосомальном составе или в отдельном составе, совместимом с липосомальным составом, содержащим неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1. В некоторых иллюстративных примерах липосома содержит один или более липосомальных поверхностных фрагментов, например, полиэтиленгликоль, антитела и фрагменты антител, которые нацелены на необходимый поверхностный антиген опухоли, рецептор, фактор роста, гликопротеин, гликолипид или неоантиген, которые селективно транспортируются в определенные клетки или органы, таким образом улучшая адресную доставку лекарственного средства.

[00566] В другом варианте осуществления изобретения неполиморфная форма, кристаллическая форма или кристаллическая солевая форма Соединения 1 может быть доставлена в везикуле, в частности, липосоме (см. Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., in *LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, pp. 317-327; см. в целом там же).

[00567] В еще одном варианте осуществления изобретения неполиморфная форма, кристаллическая форма или кристаллическая солевая форма Соединения 1, или композиция, содержащая комбинацию, или композиция, содержащая иммунотерапевтический агент, могут быть доставлены в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления изобретения можно применять насос (см. Langer, выше; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88: 507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321: 574 (1989)). В другом варианте осуществления изобретения система с контролируемым высвобождением неполиморфной формы, кристаллической формы или кристаллической солевой формы Соединения 1 может содержать полимерные ингредиенты для обеспечения длительного, промежуточного, пульсирующего или периодического высвобождения (см. *MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND*

PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); см. также Levy et al., Science 228: 190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25: 351(1989); Howard et al., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)). Можно применять другие системы с контролируемым высвобождением, обсуждаемые в обзоре Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

[00568] Оптимальную концентрацию активного ингредиента (ингредиентов) в выбранной среде можно определять эмпирически, в соответствии с хорошо известными квалифицированному специалисту процедурами, и она будет зависеть от требуемого первичного фармацевтического состава и принятого способа применения.

[00569] В настоящем раскрытии также предложена фармацевтическая упаковка или набор, содержащие один или более контейнеров, наполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций по настоящему раскрытию, которые, как минимум, будут содержать кристаллическую солевую форму Соединения 1 и одно или более антител-ингибиторов контрольных точек или их антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения набор может содержать один или более дополнительных контейнеров, предоставляющих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, например разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения набор может содержать по меньшей мере один контейнер, причем контейнер может содержать неполиморфную форму, кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму Соединения 1, антитело-ингибитор контрольной точки или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему раскрытию. Набор также может содержать ряд инструкций по приготовлению и введению конечной фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения заболевания или нарушения, опосредованных молекулой контрольной точки.

[00570] Меченые соединения и способы анализа

[00571] Другой аспект относится к меченым неполиморфным формам, кристаллическим формам или кристаллическим солевым формам по данному изобретению (радиоактивно-меченым, флуоресцентно-меченым и т.д.), пригодным не только в способах визуализации, но и в анализах, как *in vitro* и *in vivo*, для локализации и количественного определения ТАМ-киназ в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов ТАМ-киназ посредством ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы ТАМ-киназы, которые содержат такие меченые соединения.

[00572] Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно-меченые неполиморфные формы, кристаллические формы или кристаллические солевые формы по настоящему изобретению. «Изотопно» или «радиоактивно меченное» соединение представляет собой кристаллическую форму или кристаллическую солевую форму по настоящему изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа обычно обнаруживаемых в природе (т.е. встречающихся в природе).

Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в неполимерные формы, кристаллические формы или кристаллические солевые формы по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими: ^2H (также обозначаемый как D для дейтерия), ^3H (также обозначаемый как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который включен в данные радиоизотопно-меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиоизотопно-меченного соединения. Например, для мечения металлопротеазы и конкурентных анализов *in vitro*, как правило, наиболее пригодными будут соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для вариантов применения радиовизуализации, как правило, наиболее пригодными будут ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br . В некоторых вариантах осуществления изобретения неполимерные формы, кристаллические формы или кристаллические солевые формы, описанные в данном документе, в которых один или более водородов замещены дейтерием, например, водородов, связанных с атомом углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, полезны для увеличения периода полужизни любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку.

[00573] Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

[00574] Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы включения радиоизотопов в неполимерные формы, кристаллические формы или формы кристаллических солей по настоящему изобретению. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области, и специалист в данной области легко распознает методы, применимые к соединениям по изобретению.

[00575] В частности, меченые соединения изобретения могут использоваться в скрининговом исследовании для обнаружения и/или оценки соединений. Например, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. испытываемое соединение), на которое нанесена метка, можно оценить на предмет его способности связывать ТАМ, отслеживая изменение его концентрации при контакте с ТАМ-киназами, посредством отслеживания метки. Например, испытываемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с ТАМ-киназой (т.е. стандартного соединения). Соответственно, способность испытываемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с ТАМ-киназой напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах на стандартное соединение нанесена метка, а испытываемые соединения не содержат метку. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением и, таким образом,

определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

[00576] ПРЕПАРАТЫ И ПРИМЕРЫ

[00577] **Общие методики экспериментов**

[00578] *Эксперименты с водной суспензией*: соли Соединения 1, которые, как определено, обладают растворимостью в воде менее 1 мг/мл, суспендировали в 20 мл воды при температуре окружающей среды в течение 1 дня. Затем твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и анализировали с помощью РПД.

[00579] *Резкое охлаждение (CC)*: концентрированные растворы Соединения 1 и различные противоионы получали в MeOH при повышенной температуре с перемешиванием. Закрытые флаконы, содержащие горячие растворы, переносили в морозильную камеру (~-20°C) и быстро охлаждали. Образовавшиеся твердые вещества собирали. При отсутствии твердых веществ применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00580] *Резкое осаждение (CP)*: прозрачные растворы Соединения 1 и коформера получали в различных растворителях при КТ. Аликвоты различных антирастворителей добавляли в раствор, медленно, с аккуратным перемешиванием до тех пор, пока твердые вещества не выпадали из раствора в осадок. Смеси оставляли перемешиваться в течение указанного времени. Образовавшиеся твердые вещества собирали фильтрацией при избыточном давлении.

[00581] *Быстрое охлаждение (FC)*: концентрированные растворы Соединения 1 и различных противоионов получали в ацетоне или MeOH при повышенной температуре с перемешиванием. Закрытые флаконы, содержащие горячие растворы, переносили на рабочую поверхность при температуре окружающей среды. Образовавшиеся твердые вещества собирали. При отсутствии твердых веществ применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00582] *Быстрое выпаривание (FE)*: прозрачные растворы соединения 1 и коформера получали в различных растворителях. Флаконы оставляли незакрытыми, и растворитель выпаривали в условиях окружающей среды.

[00583] *Взаимопревращающаяся суспензия*: Суспензию Формы А Соединения 1 получали добавлением достаточного количества твердых веществ в приведенную систему растворителей в условиях окружающей среды, так что присутствовали нерастворенные твердые вещества. Затем смесь помешивали в течение дополнительного времени для обеспечения насыщения. Затем твердые вещества представляющих интерес форм добавляли в аликвоту насыщенного раствора (отфильтрованного через 0,2-мкм нейлонный фильтр), так, чтобы присутствовали нерастворенные твердые вещества. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительного времени, и выделяли твердые вещества.

[00584] *Способы выделения*: Как правило, выделение осуществляли быстро после удаления образцов с температурой не соответствующей окружающей из соответствующих устройств контроля температуры для сведения к минимуму уравнивания с

температурой окружающей среды перед выделением твердых веществ.

[00585] *Декантирование жидкой фазы*: некоторые твердые вещества, выделенные с помощью способов кристаллизации на основе растворов, собирали путем центрифугирования суспензии (при необходимости) и удаления жидкой фазы, оставляя влажные твердые вещества. Твердые вещества быстро высушивали (например высушивали на воздухе или в атмосфере азота), если в данном документе не указано «анализируются влажными».

[00586] *Фильтрация при избыточном давлении*: твердые вещества собирали на 0,2 мкм нейлоновый или ПТФЭ фильтры путем продавливания суспензии через шприц и узел держателя фильтра Swinplex. Как правило, твердые вещества быстро высушивали путем продувки воздуха шприцем вместимостью 20 мл через фильтр. Если в данном документе обозначено «анализируются влажными», твердые вещества оставались влажными с маточным раствором. Перед анализом некоторые образцы дополнительно быстро сушили в слабом потоке газообразного азота.

[00587] *Вакуумная фильтрация*: твердые вещества собирали на бумагу или нейлоновые фильтры путем вакуумной фильтрации и быстро сушили на воздухе на фильтрах при пониженном давлении перед переносом во флакон.

[00588] *Реакционная кристаллизация (RC)*: смесь Соединения 1 и различных коформеров объединяли в суспензии ацетона при повышенной температуре, так что молярность коформера в 2 раза превышала АФИ. Раствор перемешивали в течение указанного времени. Если наблюдали прозрачные растворы, применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00589] *Испытание на стабильность*: различные соли Соединения 1 помещали в открытые флаконы в камеру с ОВ 75% (насыщенный раствор хлорида натрия). Камеру с указанной ОВ помещали в печь при 40°C на 15-16 дней. Образцы анализировали с помощью РЛМ и РПД по окончании срока.

[00590] *Медленное охлаждение (SC)*: концентрированные растворы Соединения 1 и различных коформеров получали в различных растворителях при повышенных температурах с перемешиванием. Флаконы укупоривали в нагреваемом блоке для образцов и выключали горячую плиту, обеспечивая постепенное охлаждение флаконов до температуры окружающей среды в нагреваемом блоке для флаконов. Прозрачные растворы после охлаждения до комнатной температуры дополнительно охлаждали в холодильнике (от 5 до 7 °C) и/или в морозильной камере (~-20 °C). При отсутствии твердых веществ применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00591] *Медленное выпаривание*: растворы получали в различных растворителях при перемешивании и, как правило, фильтровали через нейлоновый или ПТФЭ фильтр с размером пор 0,2 мкм. Каждый раствор оставляли выпариваться из накрытого флакона (например, неплотно закрытого или накрытого перфорированной алюминиевой фольгой) в условиях окружающей среды, если не указано иное. Растворы оставляли выпариваться досуха, если не обозначено как частичное испарение (твердое вещество, присутствующее в

небольшом количестве оставшегося растворителя), в этом случае твердые вещества выделяли, как описано в данном документе.

[00592] *Оценка растворимости*: аликвоты различных растворителей добавляли к измеренным количествам Соединения 1 при помешивании (обычно с применением ультразвука) при указанных температурах до достижения полного растворения по результатам визуального наблюдения. Если растворение произошло после добавления первой аликвоты, значения указаны как «>». Если растворение не произошло, значения указаны как «<».

[00593] *Оценка растворимости в воде*: аликвоты воды добавляли к измеренным количествам различных солей Соединения 1 при обработке ультразвуком.

[00594] *Эксперименты с суспензией*: насыщенные растворы Соединения 1 и различных коформеров получали в различных растворителях и смесях растворителей. Смеси перемешивали при температуре окружающей среды и повышенных температурах в течение указанного периода времени. Твердые вещества собирали указанным способом и при необходимости применяли дополнительные способы кристаллизации.

[00595] *Удаление растворителя в вакуумной печи*: соли Соединения 1, которые, которые были определены как сольваты различными аналитическими методами, подвергали попытке десольватации. Образцы помещали в вакуумную печь при температурах в диапазоне от температуры окружающей среды до 80°C на определенный период времени. Образцы анализировали с помощью РПД и/или ТГА для определения успешности десольватации.

[00596] *Диффузия пара*: концентрированные растворы получали в различных растворителях и обычно фильтровали через нейлоновый или ПТФЭ фильтр размером 0,2 мкм. Отфильтрованный раствор дозировали в небольшой флакон, который затем помещали внутрь большего флакона, содержащего антирастворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым, а большой флакон закрывали для обеспечения диффузии пара. Любые присутствующие твердые вещества выделяли, как описано в данном документе.

[00597] *Напряжение пара*: выбранные твердые вещества переносили в небольшой флакон, который затем помещали внутрь большего флакона, содержащего растворитель. Небольшой флакон оставляли незакрытым, а большой флакон закрывали для обеспечения напряжения пара при указанной температуре.

[00598] Коформер означает одно или более фармацевтически приемлемых оснований и/или фармацевтически приемлемых кислот, раскрытых в данном документе в связи с Соединением 1. Иллюстративные коформеры, при использовании в данном документе, включают фумаровую кислоту, HCl и фосфорную кислоту.

[00599] **Инструментальные методики**

[00600] *Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)*: ДСК осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра Mettler-Toledo DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием адамантана, фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещали в герметично запечатанный или открытый

алюминиевый тигель для ДСК, и вес точно записывали. Взвешенный алюминиевый тигель, имеющий форму тигля для образца, помещали на референтную сторону ячейки. Образцы анализировали при температуре от -30 до 250°C с нарастающей скоростью 10°C/мин. Несмотря на то, что термограммы построены по эталонной температуре (ось x), результаты представлены в соответствии с температурами образца.

[00601] *Динамическая Сорбция Паров (ДСП)*

[00602] а. *VTI*: Данные автоматической сорбции паров (СП) собирают на анализаторе сорбции паров VTI SGA-100. NaCl и ПВП применяли в качестве калибровочных стандартов. Перед анализом образцы сушили. Данные сорбции и десорбции собирали при относительной влажности в диапазоне от 5% до 95% с шагом 10% при продувке азотом. Критерий равновесия, применяемый для анализа, заключался в изменении веса менее 0,0100% за 5 минут с максимальным временем уравнивания 3 часа. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

[00603] б. *Intrinsic*: Данные автоматической сорбции паров (СП) получали на приборе Surface Measurement System DVS Intrinsic. Перед анализом образцы не сушили. Данные сорбции и десорбции собирали при ОВ в диапазоне от 5% до 95% с шагом 10% при продувке азотом. Критерий равновесия, применяемый для анализа, заключался в изменении веса менее 0,0100% за 5 минут с максимальным временем уравнивания 3 часа. Данные не корректировали на исходную влажность образцов.

[00604] *Высокотемпературная микроскопия (HSM, hot stage microscopy)*: высокотемпературную микроскопию выполняли с использованием нагревательного столика Linkam (FTIR 600), установленного на микроскопе Leica DM LP, оснащенный цветной цифровой камерой SPOT Insight™. Калибровку температуры проводили с использованием стандартов точки плавления USP. Образцы помещали на покровное стекло, а второе покровное стекло помещали поверх образца. По мере нагревания столика каждый образец визуально наблюдали с помощью 20x объектива с использованием скрещенных поляризаторов и компенсатора красного первого порядка. Изображения получали с помощью программного обеспечения SPOT (версия 4.5.9).

[00605] *Оптическая микроскопия*: образцы наблюдали под оптическим микроскопом Motiс или Wolfe со скрещенными поляризаторами или под стереомикроскопом Leica с компенсатором красного первого порядка со скрещенными поляризаторами.

[00606] *Определение рКа и logP*: определение рКа и logP осуществляли посредством Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd., Восточный Сассекс, Соединенное Королевство.

[00607] *Спектроскопия раствора протонным ядерным магнитным резонансом (¹H ЯМР)*: Спектр ¹H ЯМР раствора получали посредством Spectral Data Services of Champaign, IL. Образцы готовили путем растворения приблизительно 5-10 мг образца в ДМСО-d₆.

[00608] *Термогравиметрический анализ (ТГА)*: термогравиметрические анализы осуществляли с использованием анализатора Mettler Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры осуществляли с использованием фенилсалицилата, индия, олова и цинка.

Образец помещали в алюминиевый тигель. Открытый тигель вставляли в печь ТГ. Печь нагревали в атмосфере азота. Каждый образец нагревали от температуры окружающей среды до 350°C со скоростью изменения температуры 2, 5 или 10°C/мин. Хотя термограммы строятся по температуре эталона (ось x), результаты представлены в соответствии с температурой образцов.

[00609] *Рентгеновская порошковая дифракция (РПД)*

[00610] а. *Отображение*: дифрактограммы РПД получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка излучения Cu K α , полученного с помощью длиннофокусного источника и никелевого фильтра при комнатной температуре (298 Кельвина). Дифрактометр сконфигурирован с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Пробу образца помещали в лунку. Антирассеивающие щели (SS) использовали для сведения к минимуму фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограммы получали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b.

[00611] б. *Пропускание*: дифрактограммы РПД получали с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка излучения Cu, полученного с использованием длиннофокусного источника Optix при комнатной температуре (298 Кельвина). Эллиптически градуированное многослойное зеркало использовали для фокусировки рентгеновского излучения Cu K α через образец и на детектор. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Образец помещали между пленками толщиной 3 мкм и анализировали в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовали ограничитель луча, короткий удлинитель, предотвращающий рассеивание и режущую кромку, предотвращающую рассеяние. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовали для минимизации расширения вследствие осевого расхождения. Дифрактограммы получали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b.

[00612] **Индексирование РПД**

[00613] Индексирование и уточнение структуры являются вычислительными исследованиями. В пределах фигуры, относящейся к данной индексированной дифрактограмме РПД соответствие между разрешенными положениями пиков, отмеченными штрихами, и наблюдаемыми пиками указывают на надлежащий выбор элементарной ячейки. Успешное индексирование дифрактограммы указывает на то, что

образец состоит в основном из монокристаллической фазы, если не указано иное. Пространственные группы, соответствующие назначенному символу экстинкции, параметры элементарной ячейки и производные величины приведены в таблицах.

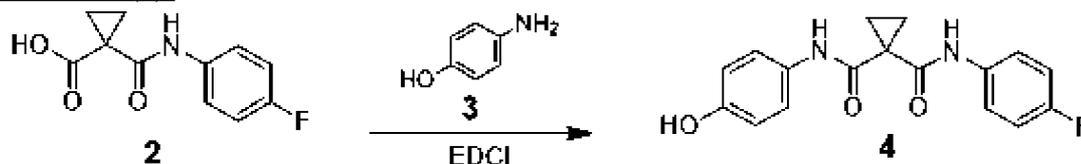
[00614] **Антитело к PD-1**

[00615] Антитела к PD-1, использованные в примерах, были приобретены у BioXcell, кат. № BE0146, клон RPMI-14, лот 780120J3.

[00616] **Примеры**

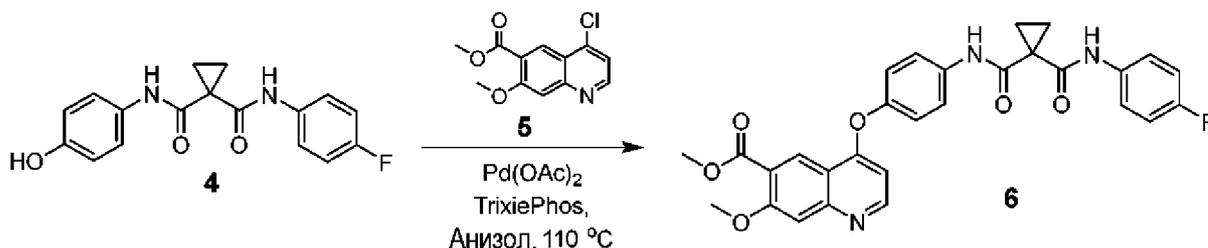
[00617] **Препаративный пример 1: синтез Соединения 1**

[00618] СТАДИЯ 1: N-(4-фторфенил)-N-(4-гидроксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксимид (4):



[00619] К раствору Соединения 2 (10 г, 44,80 ммоль, 1 экв.) и Соединения 3 (5,87 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.) в диметилацетамиде (ДМА) (60 мл) добавляли 3-(этилиминометиленамино)-N, N-диметил-пропан-1-амин гидрохлорид (EDCI) (10,31 г, 53,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь интенсивно перемешивали при 20°C до завершения реакции. Смесь выливали в водный (водн.) насыщенный NaHCO₃ (400 мл) и экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водным насыщенным NaCl (100 мл), высушивали над безводным (безводн.) Na₂SO₄ и концентрировали. Получали Соединение 4 (21 г, неочищенное) (50% чистоты), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,16 (ш. с, 1H), 9,72 (ш. с, 1H), 7,61 (дд, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (т, 2H), 6,68 (д, 2H), 1,42 (с, 4H); MS (EI) для C₁₇H₁₅FN₂O₃, обнаруженное значение 314,9 (MН⁺).

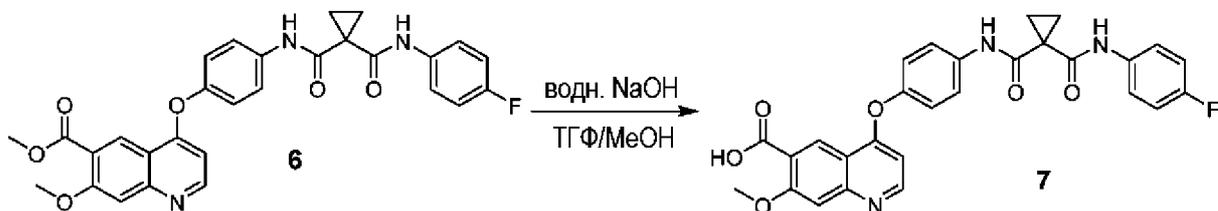
[00620] СТАДИЯ 2: Метил 4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропан-карбонил]амино]фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксилат (6):



[00621] Смесь Соединения 4 (5,99 г, 9,5 ммоль, 1,2 экв.), Соединения 5 (2 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)₂ (89 мг, 397,4 мкмоль, 0,05 экв.), рац-2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бинафтила (TrixiePhos, 316,71 мг, 794,7 мкмоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (2,53 г, 11,9 ммоль, 1,5 экв.) в анизоле (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов (ч) в атмосфере азота. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (1:1 пертолейный эфир:EtOAc до 20:1 EtOAc:MeOH). Получали Соединение 6 (2,6 г, выход 61,8%), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,38 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,63 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,54-7,41 (м, 3H), 7,18 (д, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,43 (д, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,97

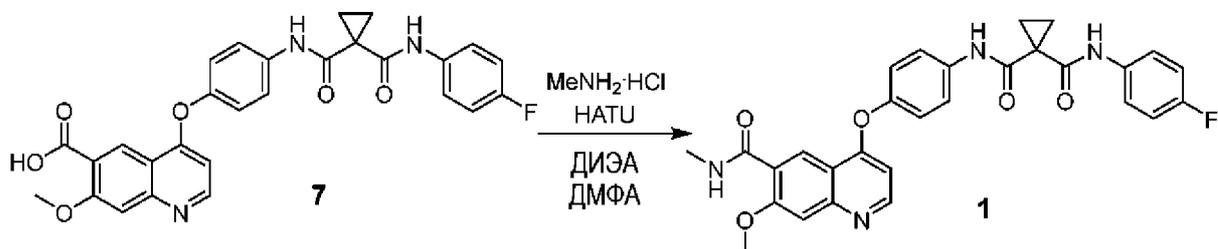
(с, 3H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,69-1,63 (м, 2H); MS (EI) для $C_{29}H_{24}FN_3O_6$, обнаруженное значение 530,0 (MH⁺).

[00622] СТАДИЯ 3: 4-[4-[[1-[(4-фторфенил)карбамоил]циклопропан-карбонил]амино]фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоновая кислота (7)



[00623] К раствору Соединения **6** (1,8 г, 3,4 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (ТГФ) (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли 2 М водного NaOH (7 мл, 4,1 экв.). Смесь перемешивали при 6-13°C в течение 4 часов. Смесь доводили до pH приблизительно 8 с помощью 1 М водного HCl и концентрировали для удаления растворителя. Добавляли воду (50 мл), и смесь доводили до pH приблизительно 6 с помощью 1 М водного HCl. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (2 × 10 мл) и сушили в вакууме. Получали Соединение **7** (1,7 г, выход 97,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,22 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,64 (дд, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,25 (д, 2H), 7,15 (т, 2H), 6,45 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,47 (с, 4H); MS (EI) для $C_{28}H_{22}FN_3O_6$, обнаруженное значение 516,1 (MH⁺).

[00624] СТАДИЯ 4: 1-N²-(4-Фторфенил)-1-N-[4-[7-метокси-6-(метилкарбамоил)хинолин-4-ил]оксифенил]циклопропан-1,1-дикарбоксимид (1)



[00625] Раствор Соединения **7** (300 мг, 582,0 мкмоль, 1 экв.), NATU (332 мг, 873,2 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (301 мг, 2,3 ммоль, 406 мкл, 4 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 6-10°C в течение 1 часа. Добавляли метанамина гидрохлорид (79 мг, 1,2 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при 6-10°C в течение 17 часов. Смесь фильтровали и полученный фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 мм*25 мм*5 мкм, градиент: 33-63% ацетонитрила в 10 mM водного NH₄HCO₃, скорость потока: 25 мл/мин.). Получали Соединение **1** (105,4 мг, выход 34,3%), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,20 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42-8,33 (м, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,25 (д, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 6,46 (д, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,84 (д, 3H), 1,47 (с, 4H); MS (EI) для $C_{29}H_{25}FN_4O_5$, обнаруженное значение 529,1 (MH⁺).

[00626] **Пример 1: Получение Формы А фумарата Соединения 1**

[00627] Фумаровую кислоту (1 экв.) в ацетоне добавляли к свободному основанию Соединения **1** (1 экв.) и полученную красноватую взвесь перемешивали при температуре

около 50 °С в течение 4 дней. Суспензию затем SC до КТ и перемешивали в течение еще 1 дня, чтобы получить розовую суспензию. Затем твердые вещества удаляли фильтрованием под положительным давлением с получением смеси Формы А фумарата и Формы А свободного основания.

[00628] Пример 2: Получение Формы В гемифумарата Соединения 1

[00629] Фумаровую кислоту (2 экв.) в ацетоне добавляли к свободному основанию Соединения 1 (1 экв.) и полученную красноватую суспензию перемешивали при температуре около 50 °С в течение 6 дней с получением мутно-белой суспензии. Затем твердые вещества удаляли фильтрованием под положительным давлением горячего раствора с получением Формы В гемифумарата.

[00630] Пример 3: Получение Формы А соли HCl Соединения 1

[00631] 1 экв. HCl добавляли к свободному основанию Соединения 1 в ТГФ и полученную темно-красноватую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, получая в результате густую мутно-белую суспензию. Затем твердые вещества удаляли фильтрованием под положительным давлением с получением Формы А соли HCl.

[00632] Пример 4: Получение формы В соли HCl Соединения 1

[00633] 1 экв. HCl добавляли к свободному основанию Соединения 1 в хлороформе, и полученную красноватую взвесь перемешивали при температуре около 50 °С в течение 3 дней, получая в результате бледно-розовую взвесь. Затем твердые вещества удаляли фильтрованием под положительным давлением с получением формы В соли HCl.

[00634] Пример 5: Получение Формы С соли HCl Соединения 1

[00635] 1 экв. HCl добавляли к свободному основанию Соединения 1 в метаноле при температуре около 60 °С, что приводило к желтоватой суспензии. Затем раствор SC до около -20 °С и выдерживали на холоде в течение примерно 2 дней для получения прозрачного оранжевого раствора. Частичная FE давала прозрачный красный раствор, а затем добавляли четыре объема антирастворителя МТБЭ и раствор перемешивали в течение 1 дня при комнатной температуре с получением мутно-белой твердой Формы С соли HCl Соединения 1, которое отделяли фильтрованием под положительным давлением.

[00636] Пример 6: Получение Формы D соли HCl Соединения 1

[00637] 2 экв. HCl добавляли к свободному основанию Соединения 1 при около 50°С и полученную розовую взвесь перемешивали при 50°С в течение 5 дней. Твердую Форму D соли HCl Соединения 1 отделяли фильтрованием под положительным давлением.

[00638] Пример 7: Получение Формы А Соединения 1

[00639] Форма А Соединения 1, вероятно, является наиболее термодинамически стабильной кристаллической формой свободного основания Соединения 1. Соответственно, многочисленные процедуры приводят к образованию этой формы. Перечень некоторых возможных процедур получения Формы А Соединения 1 приведен в таблице ниже. Этот список не претендует на то, чтобы быть исключительным, на самом деле, вероятно, есть много других процедур, которые дадут эту форму.

[00640] Выбранные процедуры получения Формы А Соединения 1

Растворитель	Условия
ACN/вода 80:20	1) Суспендировать при 2-8 °C в течение 14 дней; или 2) Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней
Хлороформ	Суспендировать при 57 °C в течение 2 дней
ДХМ	Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней
Этилацетат	Суспендировать при 76 °C в течение 3 дней
Этанол	1) Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней; или 2) Суспендировать при 76 °C в течение 3 дней
Этанол/вода 90:10	Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней
Изопропиловый спирт	1) Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней; или 2) Суспендировать при 76 °C в течение 3 дней
Метанол	1) Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней; 2) Суспендировать при 57-58 °C в течение 4 дней; или 3) Быстрое испарение
Метанол/Этилацетат 3:2	Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней
2,2,2-Трифторэтанол	1) Медленное испарение; 2) Быстрое испарение; или 3) Резкое осаждение с использованием диэтилового эфира в качестве антирастворителя, затем суспензия в течение 1 дня.

Тетрагидрофуран	1) Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней; или 2) Суспендировать при 57-58 °С в течение 4 дней
Тетрагидрофуран/вода 50:50	Суспендировать при комнатной температуре в течение 14 дней

[00641] **Пример 8: Получение Формы В Соединения 1**

[00642] Соединение 1 растворяли в AcOH и кристаллизовали методом VD с диэтиловым эфиром в качестве антирастворителя.

[00643] **Пример 9: Получение формы С Соединения 1**

[00644] Соединение 1 растворяли в HFIP и кристаллизовали с помощью CP с МТБЭ в качестве антирастворителя.

[00645] **Пример 10: Получение Формы D Соединения 1**

[00646] Соединение 1 растворяли в метаноле и кристаллизовали с помощью СС. Затем смесь суспендировали при 2-8 °С с получением Формы D.

[00647] **Пример 11: Получение Формы E Соединения 1**

[00648] Методика А: Соединение 1 растворяли в ТГФ и кристаллизовали с помощью СС.

[00649] Методика В: Соединение 1 растворяли в 90:10 ТГФ:вода и осаждали с помощью CP.

[00650] **Пример 12: Получение формы F Соединения 1**

[00651] Методика А: Соединение 1 растворяли в хлороформе и кристаллизовали методом SE.

[00652] Методика В: Соединение 1 суспендировали в хлороформе.

[00653] **Пример 13: Получение Формы G Соединения 1**

[00654] Соединение 1 растворяли в хлороформе и кристаллизовали, помещая смесь в морозильную камеру.

[00655] **Пример 14: Получение Формы H Соединения 1**

[00656] Форму H получали с помощью VS аморфного Соединения 1 с ДХМ.

[00657] **Пример 15: Получение Формы K Соединения 1**

[00658] Форму K Соединения 1 получали путем десольватации Формы F или Формы G, которые представляют собой сольваты хлороформа.

[00659] **Пример 16: Получение Формы O Соединения 1**

[00660] Форма O Соединения 1 была обнаружена во время попыток образования соли с различными противоионами в системах растворителей, содержащих ТФЭ, и, вероятно, является сольватом ТФЭ.

[00661] **Пример 17: Получение Формы A фосфата Соединения 1**

[00662] 1 молярный эквивалент фосфорной кислоты добавляли к взвеси Соединения 1 в хлороформе, а затем полученную смесь суспендировали в течение 3 дней при

температуре около ~ 50 °С. Продукт выделяли фильтрованием под положительным давлением.

[00663] **Пример 18: Получение Формы I Соединения 1**

[00664] Соединение 1 в смеси 90:10 ТГФ/вода подвергали резкому осаждению гептаном и затем перемешивали при температуре замерзания в течение 7 дней.

[00665] **Пример 19: Получение Формы J Соединения 1**

[00666] Соединение 1 суспендировали в ацетоне в течение 14 дней.

[00667] **Пример 20: Получение Формы L Соединения 1**

[00668] Соединение 1 суспендировали в хлороформе в течение 14 дней.

[00669] **Пример 21: Получение Формы M Соединения 1**

[00670] Дегидратация Формы E Соединения 1 в вакуумной печи при ~ 77 °С в течение 1 дня.

[00671] **Пример 22: Получение Формы N Соединения 1**

[00672] Соединение 1 суспендировали в смеси 70:30 ТФЭ/МТБЭ в течение 7 дней при комнатной температуре.

[00673] **Пример 23: Исследование *in vivo* действия Соединения 1 на ангиогенез опухоли**

[00674] Животных с опухолями MC38 лечили рядом доз Соединения 1 (перорально, qd; 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг Соединения 1) в течение 5 дней. Опухоли анализировали на наличие опухолевых микрососудов с помощью окрашивания CD31. На Фигуре 1A и Фигуре 1B сравниваются микрососуды опухоли после введения различных доз Соединения 1 с носителем. Результаты показывают, что Соединение 1 ингибирует ангиогенез *in vivo*. Наблюдается значительное уменьшение среднего числа сосудов после лечения 30 мг/кг Соединения 1 по сравнению с носителем (26,9 против 17,6). Также наблюдалось дозозависимое снижение при наличии опухолевых микрососудов.

[00675] **Пример 24: Влияние комбинированной терапии Соединением 1 на иммунные клетки**

[00676] Животных с опухолями MC38 лечили Соединением 1 (перорально, qd; 10 мг/кг) и антителом к PD-1 (IP, дни 1, 2, 4, 6; 5 мг/кг) в течение 7 дней, и опухоли анализировали на наличие цитотоксических Т-клеток с помощью окрашивания к CD8. Результаты показывают, что комбинация Соединения 1 и PD-1 увеличивала количество природных клеток-киллеров (NK) и NK-Т-клеток в опухоли. Наблюдались повышенные уровни Т-клеток и В-клеток в крови. Было снижено общее количество макрофагов и дендритных клеток, но увеличилось количество макрофагов g/mMDSC и M2. Уменьшилось количество макрофагов и дендритных клеток g/mMDSC, но также наблюдалось увеличение количества макрофагов M2 в крови.

[00677] На Фигуре 2A и Фигуре 2B сравнивается количество клеток CD8+ после лечения PD-1, соединением 1+PD-1 и носителем. Наблюдается значительное увеличение среднего числа CD8+ Т-клеток после лечения 10 мг/кг Соединения 1+PD-1 (96,1 на 0,5 мм²) по сравнению с лечением носителем (34,8 на 0,5 мм²) и лечением PD-1 (49,8 на 0,5 мм²).

[00678] Пример 25: Эффект комбинированной терапии Соединением 1 на рост опухоли в модели MC38

[00679] Животных с опухолями MC38 лечили Соединением 1 (3 мг/кг) + PD-1 (5 мг/кг), Соединением 1 (3 мг/кг) + PD-L1 (5 мг/кг) и Соединением 1 (3 мг/кг) + CTLA-4 (5 мг/кг) и анализировали объем опухоли. На Фигурах 3А-3С показан объем опухоли после лечения комбинированной терапией. По сравнению с Соединением 1, PD-1, PD-L1 и CTLA-4 комбинированная терапия значительно снижала объем опухоли и значительно замедляла рост опухоли или останавливала рост опухоли.

[00680] Пример 26: Оценка in vivo эффективности Соединения 1 после перорального введения дозы самке мышей Balb/c с опухолью CT26

[00681] Во время прогрессирования рака экспрессия рецепторных тирозинкиназ (RTK) TAM (TYRO3, AXL, MER) на множестве типов клеток влияет на ряд внешних клеточных характеристик в микроокружении опухоли (ТМЕ). Активация этих рецепторов на опухолевых клетках приводит к увеличению роста опухоли, выживаемости и метастатическому потенциалу, тогда как их активация на подтипах иммунных клеток может привести к иммуносупрессии и резистентности к химиотерапевтическим режимам.

[00682] Соединение 1 продемонстрировало активность in vitro в отношении рецепторов RTK MET, VEGFR2 и TAM, AXL и MER. Помимо воздействия на опухолевые клетки, соединение 1 может также воздействовать на передачу сигналов TAM RTK ассоциированных с опухолью макрофагов, где оно ингибирует эффероцитоз и поляризует макрофаги в сторону иммунопермиссивного фенотипа M1. Лечение Соединением 1 также приводило к снижению ангиогенной способности ТМЕ, о чем свидетельствует снижение образования кровеносных сосудов и ингибирование VEGFR2. Было показано, что в совокупности эти эффекты приводят к значительному улучшению ингибирования роста опухоли (TGI) в сочетании с антителом к PD-1.

[00683] В этом исследовании изучали ингибирующие эффекты Соединения 1 в качестве отдельного агента и в комбинации с ингибитором антитела к PD-1 у мышей Balb/c, которым трансплантировали клетки карциномы толстой кишки CT26. Клетки CT26, привитые сингенным мышам, обладают высокой туморогенностью (Brattain et al. 1980) и имеют общие молекулярные особенности с недифференцированными инвазивными клетками колоректальной карциномы человека (Castle et al. 2014). Следовательно, клеточная линия CT26 может служить надежной клеточной моделью метастатического и низкодифференцированного колоректального рака человека. Более того, сообщалось, что эта модель экспрессирует значительные уровни RTK, что указывает на потенциальную зависимость этих сигнальных путей для поддержания онкогенного фенотипа in vivo (Prybylszewska et al. 2017).

СПОСОБЫ

Культивирование и поддержание клеточной линии

[00684] Клетки карциномы толстой кишки CT26 (ATCC, CRL-2638) размораживали из фармакологического банка клеток Exelixis в колбы T-75 (Corning, 43064U) с

использованием свежей культуральной среды, т.е. RPMI-1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (GIBCO, A384002). Клетки инкубировали при 37°C во влажном инкубаторе с 5% CO₂, и выращивали до конfluenceности 80-90% до имплантации.

Имплантация

[00685] Мышей анестезировали изофлураном во время имплантации. Сто шестидесяти мышам Balb/C подкожно (п/к) имплантировали 1 миллион клеток СТ26 в 0,1 мл бессывороточной культуральной среды с равным объемом матригеля (Corning, 354235, концентрация белка 11,0 мг/мл, уровень эндотоксина < 1,5 единиц/мл) в правый задний бок с помощью иглы 25G, прикрепленной к шприцу на 1 мл. Клетки готовили в пробирках на 50 мл, хранили на льду и перемешивали перед загрузкой в каждый шприц.

Рандомизация

[00686] После рандомизации отобрали сто двадцать мышей со средним размером 180 мм³ с использованием программного обеспечения Studylog. Мышей сортировали по группам лечения по пять мышей в клетке; две клетки на группу.

Введение доз

[00687] Пероральные дозы вводили через иглу диаметром 1,5 дюйма из нержавеющей стали размером -20 ga с силиконовым наконечником (VWR, 20068-666). Мышам ежедневно вводили дозы в соответствии с массой тела. Выживаемость контролировали в течение максимум 40 дней. Соединение 1 (EXEL-04621820), партия 11 из репозитория соединений Exelixis, использовали для дозирования в качестве отдельного агента или в комбинации с антителом к PD-1 (BioXcell, кат. № BE0146, клон RPMI-14, лот 780120J3).

Наблюдения

[00688] У всех животных два раза в неделю измеряли объем опухоли и массу тела с использованием программного обеспечения Studylog.

Статистические методы

[00689] Значения значимости представляют собой различия по сравнению с группами, получавшими носитель или антитело к PD-1, и были определены с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Изображенные уровни значимости представляют собой: *: p<,05, **: p<,01, ***: p<,001, ****: p<,0001

РЕЗУЛЬТАТЫ

[00690] Лечение мышей с ксенотрансплантатами Соединением 1 в дозах 1, 3, 10 и 30 мг/кг/сутки в течение 40 дней привело к задержке роста опухоли. Дальнейшая задержка роста опухоли наблюдалась, когда лечение Соединением 1 комбинировали с 5 мг/кг антитела к PD-1 (Фигура 4). Преимущество выживания и ответ на дозу наблюдались для одного агента Соединения 1 и в комбинации с PD-1. Статистическая значимость (значение P < 0,0001) наблюдали между Соединением 1 и носителем. Статистическая значимость (значение P < 0,0001) также наблюдали между комбинацией Соединения 1+PD-1 и только PD-1. Соединение 1+PD-1 по сравнению с Соединением 1 также показало статистическую значимость (значение P < 0,05). Эти результаты показаны на Фиг. 5.

[00691] Соединение 1 в сочетании с обработкой PD-1 также улучшало условную выживаемость ксенотрансплантата CT26 по сравнению с лечением только Соединением 1 или только антителом к PD-1. На Фиг. 6А сравнивается рост опухоли после лечения носителем, 30 мг/кг Соединения 1, 10 мг/кг антитела к PD-1 или и тем, и тем. На Фиг. 6В показан график Каплана-Мейера, показывающий условную выживаемость мышей с опухолью CT26 после лечения.

[00692] Пример 27: Эффекты Соединения 1 на ингибирование рецепторных тирозинкиназ *in vitro*

[00693] Ингибиторную активность Соединения 1 оценивали в множественных анализах каталитической активности киназы с использованием платформы радиоактивного анализа. Соединение 1 ингибирует MET и VEGFR2 со значениями IC_{50} 3,0 нМ и 15 нМ, соответственно. Соединение 1 также проявляет высокую эффективность в отношении AXL и MER со значениями IC_{50} 5,8 нМ и 0,6 нМ, соответственно. Все биохимические анализы *in vitro* проводились при концентрации АТФ 10 мкМ.

[00694] Пример 28: Влияние Соединения 1 на ингибирование аутофосфорилирования RTK в клеточных линиях человека *in vitro*

[00695] Активность Соединения 1 оценивали в клеточных анализах, в которых оценивали механистические эффекты соединения в опухолевых и нормальных клетках. В соответствии с биохимическими данными, Соединение 1 является мощным ингибитором клеточных RTK, как было установлено в анализе аутофосфорилирования рецепторов, измеренного иммуноферментным анализом. Анализы проводили с использованием клеточных линий (PC-3, HUVEC и A-172), стимулированных лигандами к их соответствующим рецепторам для индукции аутофосфорилирования (MET, VEGFR2 и AXL), или клеточной линии (293A), трансфицированной вектором экспрессии, кодирующей интересующий рецептор (MER). Ингибирование эндогенного фосфорилированного MET Соединением 1 в клетках карциномы желудка Hs 746T также исследовали благодаря наличию мутации skip-splice экзона 14 в гене *MET*. Это изменение экзона 14 *MET* приводит к повышению стабильности MET и онкогенной активации, включая конститутивное фосфорилирование MET. Также известно, что эта мутация происходит у 3% пациентов с аденокарциномой легкого и должна быть чувствительной к терапии, нацеленной на MET (Frampton et al 2015). Соединение 1 проявляет сильное ингибирование аутофосфорилирования MET в клетках Hs 746T со значением IC_{50} 26 нМ и поэтому может быть сильным терапевтическим кандидатом для этой подгруппы пациентов. Сводка значений клеточной IC_{50} показана в Таблице 1.

Таблица 1: Ингибирование аутофосфорилирования RTK Соединением 1

Анализ	Лиганд	Клеточная IC ₅₀ (нМ)
MET (PC-3)	HGF	15
MET (Hs 746T)	-----	26
VEGFR2	VEGF165	1,5
AXL	Gas6	3,4
MER	-----	7,1

[00696] **Пример 29. Фармакодинамический ответ опухоли и эффективность в доклинических моделях in vivo**

[00697] Три линии опухолевых клеток человека, NCI-H441, MDA-MB-231 и SNU-5, были отобраны для использования в исследованиях ксенотрансплантата опухоли с использованием бестимусных голых мышей NSG и мышей CB.17 SCID, соответственно. Также в ксенотрансплантатах NCI-H441 и SNU-5 измеряли фармакодинамическую модуляцию фосфорилирования MET. Мышам-носителям опухолей перорально вводили дозу один раз в сутки в течение 14 дней (qd x 14), а опухоли резектировали и обрабатывали для анализа фосфорилирования MET с помощью вестерн-блоттинга. In vivo Соединение 1 сильно ингибирует фосфорилирование MET дозозависимым образом. (Таблица 2):

Таблица 2: Резюме исследований модуляции мишени in vivo у мышей после перорального введения Соединения 1: снижение уровней фосфорилирования

Модель опухоли	Доза (мг/кг) и расписание введения	Ингибирования p-MET Экспозиция Соединения 1 в плазме ^a	
		% мкМ	
NCI-H441	3, qd x 14	60	2,44
	10, qd x 14	82	9,71
SNU-5	3, qd x 14	26	1,88
	10, qd x 14	67	7,64

^a через 4 часа после последней дозы на 14-й день

[00698] Соединение 1 продемонстрировало значительную дозозависимую противоопухолевую активность во всех трех протестированных моделях ксенотрансплантатов при ежедневном пероральном введении в течение 14 дней (Таблица 3), что свидетельствует о том, что оно обладает широким спектром противоопухолевой активности.

Таблица 3: Обобщение ингибирования роста опухоли (TGI) в ксенотрансплантатных моделях после перорального введения Соединения 1

Модель	Доза (мг/кг)	Расписание	TGI (%)	Значение p
NCI-H441	3	qd x 14	63,3	0,0115

	10	qd x 14	регрессия	<0,0001
MDA-MB-231	3	qd x 14	73,6	0,0001
	10	qd x 14	78,6	<0,0001
SNU-5	3	qd x 14	54,2	0,0052
	10	qd x 14	94,7	<0,0001

$$TGI = [(Vc1 - Vc0) - (Vt1 - Vt0) / (Vc1 - Vc0)] \times 100\%$$

Vc1 и Vt1 представляют собой средние объемы контрольной и пролеченной групп во время удаления опухоли, в то время как Vc0 и Vt0 являются одинаковыми группами в начале введения доз. Для расчета р-значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

[00699] **Пример 30: Абсорбция, распределение, метаболизм и выведение (ADME)**

[00700] ФК плазмы Соединения 1 характеризовали у крыс и гончих собак. Токсикокинетические (ТК) оценки перорального Соединения 1 оценивали в исследованиях повторных доз на крысах и собаках. Связывание с белками плазмы определяли в плазме мышей, крыс, собак, обезьян и человека *in vitro*. Биотрансформацию и профиль метаболитов Соединения 1 исследовали *in vitro* с использованием микросомальных фракций и гепатоцитов печени мышей, крыс, собак, обезьян и человека, а также *in vivo* на крысах и собаках. Также выполняли исследования взаимодействия переносчиков Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP, breast cancer resistance protein), эксперименты *in vitro* по оценке индукции и ингибирования цитохрома Р450 (СYP) Соединением 1, а также исследования субстратной специфичности соединения 1 к СYP и глюкуронозилтрансферазе (UGT).

[00701] Фармакокинетика (ФК) и токсикокинетика (ТК) Соединения 1 у крыс и собак Состав PIB (powder-in-bottle) у крыс и собак

[00702] ФК и ТК Соединения 1 оценивали у крыс и собак после внутривенного (в/в; только однократная ФК) и перорального (п/о) введения Соединения 1 в составах, приготовленных в полиэтиленгликоле 400 (ПЭГ 400): этаноле (EtOH): обратнo-осмотической воде (вода RO) (45:5:50 об./об./об.).

[00703] Пероральную биодоступность (%F) Соединения 1 оценивали на крысах (0,09-0,27 мг/кг) и собаках (0,2-0,6 мг/кг). Абсолютная биодоступность Соединения 1 при пероральном введении составляла 62-77% у крыс и 47-70% у собак. После перорального введения Соединения 1 период полувыведения конечной фазы ($t_{1/2, z}$) колебался от 4,5-5,3 часов у крыс до 1-3 часов у собак. После однократного перорального введения крысам и собакам экспозиция Соединения 1 (C_{max} [максимальная концентрация в плазме] и AUC_{0-inf} [площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента введения дозы до бесконечности]), по-видимому, увеличивалась примерно пропорционально дозе в диапазоне доз 0,09-0,27 мг/кг (крысы) или 0,2-0,6 мг/кг (собаки). Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) у крыс и собак составляло

приблизительно 2-3 часа.

[00704] После внутривенного введения разовой дозы Соединения 1 (0,09-0,27 мг/кг у крыс; 0,2-0,6 мг/кг у собак) средний плазменный клиренс (CL) Соединения 1 составил 23,4 мл/ч/кг у крыс и 380 мл/ч/кг у собак. Средний объем распределения при стационарных значениях (V_{ss}) составил 167 мл/кг и 1975 мл/кг у крыс и собак, соответственно. Среднее значение в плазме $t_{1/2}$, значения z составляли приблизительно 9 часов у крыс и 4 часа у собак. Межвидовое масштабирование на основе массы тела для прогнозирования фармакокинетических параметров у людей не может быть выполнено, поскольку у собак (более крупные виды) Соединение 1 выводится быстрее, чем у крыс (более мелкие виды). Таким образом, ФК человека была спроецирована на основе одного вида (крыса). В исследовании стабильности гепатоцитов аналогичный внутренний клиренс (CL_{int}) Соединения 1 наблюдался у крыс и людей ($CL_{int}=0,285$ мл/мин/г печени [крыса]; $CL_{int}=1,08$ мл/мин/г печени [собака]; $CL_{int}=0,317$ мл/мин/г печени [человек]). Предполагая, что ФК человека *in vivo* аналогична ФК крыс ($CL=23,4$ мл/ч/кг и $F=70\%$), кажущийся CL (CL/F) после перорального приема у человека прогнозируется равным 33,4 мл/ч/кг и 2338 мл/ч для человека весом 70 кг. Это кажущееся значение клиренса (CL/F) использовался для прогнозирования стационарного воздействия (AUC и средней концентрации в плазме [C_{avg}]) у людей для предлагаемой первой у человека (ФН) начальной дозы для исследуемого Соединения 1-001.

[00705] В 28-дневном исследовании токсичности при повторном введении крысам, которым ежедневно вводили перорально Соединение 1 в дозе 1, 3 или 10 мг/кг, экспозиция Соединения 1 (C_{max} и AUC_{0-24}) увеличивалась с увеличением уровня дозы от 1 до 10 мг/кг/сутки. Половые различия в средних значениях C_{max} и AUC_{0-24} Соединения 1 были менее чем в 2 раза. Как в 1-й, так и в 28-й день значения T_{max} варьировались от 2,00 до 8,00 часов. Значения периода полувыведения ($t_{1/2}$) варьировались от 3,51 до 3,70 часов в день 1 и от 6,70 до 8,97 часов в день 28. Значения C_{max} и AUC_{0-24} Соединения 1 были одинаковыми или ниже на 28-й день, чем на 1-й день, что указывает на отсутствие накопления Соединения 1 после многократных доз у крыс. Значения коэффициента накопления варьировались от 0,721 до 1,14 для C_{max} и от 0,722 до 0,891 для AUC_{0-24} . В соответствии с данными ФК однократной дозы экспозиция у крыс в равновесном состоянии на 28-й день для низких доз оказалась примерно в 20 раз выше, чем у собак.

[00706] В 28-дневном исследовании токсичности при повторном введении у собак, которым ежедневно вводили перорально Соединение 1 в дозе 2, 6 и 18 мг/кг, высокая вариабельность воздействия Соединения 1 обычно наблюдалась для всех уровней доз в дни 1 и 28. Во всем оцениваемом диапазоне доз среднее значение %CV для C_{max} и AUC_{0-24} составляло 46,2-93,2% и 45,5-91%, соответственно в 1-й день и 39,3-53,9% и 36,2-51,1%, соответственно в 28-й день. Половые различия в средних значениях C_{max} и AUC_{0-24} Соединения 1 были менее чем в 2 раза. После перорального введения через желудочный зонд средние значения T_{max} составляли 2,00 часа в дни 1 и 28. Значения для $t_{1/2}$ колебались от 4,57-6,29 часов в день 1 до 3,96-5,23 часов в день 28. В целом, средние значения C_{max} и

AUC_{0-24} Соединения 1 в плазме на 28-й день были выше, чем рассчитанные в 1-й день, что указывает на возможное некоторое накопление Соединения 1 в плазме после многократных пероральных доз собакам, за исключением уровня дозы 18 мг/кг/сутки, указывающего на отсутствие накопления после нескольких доз. Средние значения коэффициента накопления варьировались от 1,67 до 4,75 для C_{max} и от 1,57 до 3,38 для AUC_{0-24} для уровней доз 2 и 6 мг/кг; средние значения коэффициента накопления для уровня дозы 18 мг/кг составляли 0,891 для C_{max} и 0,874 для AUC_{0-24} .

Состав таблеток для собак (не соответствует GLP)

[00707] В параллельном исследовании с участием 24 собак (1:1 отношение распределения лечения), группа 1 получала Соединение 1 в виде таблетки с дозировкой 20 мг для перорального применения, а группа 2 получала восстановленную пероральную суспензию состава РІВ с дозировкой 20 мг. Для каждой дозовой группы образцы крови собирали у каждого животного перед введением дозы и в течение 24 часов после введения дозы для измерения концентрации Соединения 1 в плазме.

[00708] После однократного перорального приема Соединения 1 с дозировкой 20 мг у собак $t_{1/2}$, z Соединения 1 оказался сходным для составов РІВ и таблеток (среднее значение=4,85 часа для РІВ и 5,66 часа для таблеток). Медиана t_{max} Соединения 1 наблюдалась через 3 часа после введения дозы для обоих составов. Умеренная вариабельность воздействия Соединения 1 (C_{max} и AUC_{0-24}) между животными наблюдалась для обоих составов (%CV для C_{max} : 29-37; %CV для AUC_{0-24} : 34,5-35,8). Средние значения C_{max} и AUC_{0-24} для состава РІВ были на 61% и 49% выше, соответственно, чем средние значения, наблюдаемые для состава в виде таблетки.

[00709] Связывание Соединения 1 с белками плазмы *in vitro*

[00710] Соединение 1 (0,2 и 1 мкМ) показало стабильно высокое связывание с белками плазмы *in vitro* у разных видов животных (> 99% в плазме мыши, крысы, собаки, обезьяны и человека). Соединение 1 (10 мкМ) на 97,2 и 97,5% связывалось с белком в плазме обезьяны и человека, соответственно.

[00711] Оценка Соединения 1 в качестве субстрата транспортеров P-гр и BCRP

[00712] Соединение 1 обладало высокой проницаемостью *in vitro* в клетках Caco-2 со значением кажущегося коэффициента проницаемости (P_{app}) 3,83 ($\times 10^{-6}$ см/с). Показано, что Соединение 1 не является субстратом транспортеров P-гр и BCRP, но является сильным ингибитором P-гр и BCRP (значения IC_{50} 0,059 и 0,189 мкМ, соответственно).

[00713] Оценка ингибирования цитохрома P450 Соединением 1

[00714] Соединение 1 показало низкий потенциал ингибирования CYP *in vitro* в отношении CYP2D6, CYP 2B6 и CYP1A2 (значения IC_{50} >33 мкМ). Однако Соединение 1, по-видимому, обладает ингибирующим потенциалом в отношении CYP3A4 от умеренного до высокого (K_i =25,2 мкМ), CYP2C9 (K_i = 7,11 мкМ), CYP2C19 (K_i =1,36 мкМ) и CYP2C8 (K_i =1,27 мкМ). Соединение 1 также было идентифицировано как зависящий от времени ингибитор CYP3A4 с использованием тестостерона в качестве субстрата для зонда.

[00715] Оценка индукции цитохрома P450 Соединением 1

[00716] Исследования *in vitro* с использованием свежих первичных гепатоцитов человека показали, что Соединение 1 повышает уровни мРНК CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 при всех протестированных концентрациях (диапазон концентраций Соединения 1: 0,1-100 мкМ) с максимальным индукционным эффектом (E_{max}), составляющим 24 для CYP3A4, 5 для CYP1A2, 17 для CYP2B6, 7 для CYP2C8, 5 для CYP2C9 и 6 для CYP2C19. Также были определены значения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}): 2,98 мкМ для CYP3A, 0,93 мкМ для CYP1A2, 5,41 мкМ для CYP2B6, 2,01 мкМ для CYP2C8, 1,71 мкМ для CYP2C9 и 6,21 мкМ для CYP2C19.

[00717] Оценка внутреннего микросомального и гепатоцитарного клиренса Соединения 1 в печени

[00718] Анализы *in vitro* с использованием микросом печени и инкубации гепатоцитов показали клиренс Соединения 1 от низкого до умеренного у всех протестированных видов: мыши, крысы, собаки, обезьяны и человека. В анализе микросомальной стабильности печени CL_{int} составил 0,601 мл/мин/г печени у мыши, 0,563 мл/мин/г печени у крысы, 0,315 мл/мин/г печени у собаки, 0,734 мл/мин/г печени у обезьяны и 0,639 мл/мин/г печени у человека. В анализе стабильности гепатоцитов CL_{int} Соединения 1 составил 0,373 мл/мин/г печени у мыши, 0,285 мл/мин/г печени у крысы, 1,08 мл/мин/г печени у собаки, 0,533 мл/мин/г печени у обезьяны и 0,317 мл/мин/г печени у человека.

[00719] Оценка Соединения 1 в качестве субстрата изоферментов цитохрома P450 и ферментов UGT

[00720] Соединение 1 оказалось чувствительным субстратом для CYP3A4 и более слабым субстратом для CYP2C9, что было определено с использованием инкубаций *in vitro*, содержащих рекомбинантные Supersomes[®] и специфические химические ингибиторы в микросомах печени человека. CYP2C8 и CYP2D6, по-видимому, играют лишь незначительную роль в метаболизме Соединения 1. Было показано, что соединение 1 не является субстратом CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 или UGT1A1, UGT1A9 и UGT2B7. Однако UGT1A4 может играть незначительную роль в метаболизме Соединения 1.

[00721] *In vitro* и *in vivo* характеристика профиля метаболитов Соединения 1

[00722] Метаболитный профиль Соединения 1 оценивали *in vitro* в микросомах печени мыши, крысы, собаки, обезьяны и человека, а также в суспензиях гепатоцитов мыши, крысы, собаки, обезьяны и человека. Одиннадцать метаболитов были обнаружены с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. (ЖХ-МС/МС). Профили метаболитов показали, что исходное Соединение 1 претерпевает пути биотрансформации окисления, окислительного дефторирования, гидролиза, деметилирования и дегидрирования. Большинство метаболитов присутствовало в количестве менее чем 5% исходной концентрации у разных видов, за исключением M7 (деметилирование амида), M5 (окисление) и M2 (гидролиз амида), которые были самыми высокими в гепатоцитах человека (M7, 6,6%), в микросомах печени человека (M5, 15,4%) и в гепатоцитах собак (M2, 7,5%).

[00723] Исследовательские профили метаболитов Соединения 1 *in vivo* оценивали на крысах и собаках. Всего в образцах плазмы крыс и собак было идентифицировано 11 метаболитов, что указывает на то, что Соединение 1 претерпевает пути биотрансформации окисления, окислительного дефторирования, гидролиза, деметилирования, дегидрирования и глюкуронирования. Профили метаболитов *in vivo* составляют менее 7% и 25% исходного Соединения 1 в плазме крысы и собаки, соответственно.

[00724] **Пример 31: Доклиническая токсикология**

[00725] Доклиническая токсичность Соединения 1 была охарактеризована в 7-дневных и окончательных 28-дневных исследованиях повторных доз на крысах и собаках, а также в биоанализах генотоксичности бактерий и млекопитающих *in vitro*. Соединение 1 также оценивали в окончательных фармакологических исследованиях нейрорповеденческой, респираторной и сердечно-сосудистой безопасности.

[00726] Токсичность Соединения 1 в исследованиях токсичности повторных доз на крысах и собаках, как правило, характеризовалась дозозависимыми клиническими признаками (например, гипоактивностью, рвотой и изменениями в фекалиях у собак), снижением массы тела и потребления пищи, изменениями клинических биохимических и гематологических показателей, а гистопатологические изменения в основном присутствуют в костях и зубах, печени, желчных протоках и яичниках. Побочные явления, связанные с Соединением 1, оказались частично или полностью обратимыми после 14-дневного периода восстановления без лечения.

[00727] Основные гистоморфологические данные, связанные с Соединением 1, у крыс, которым ежедневно в течение 4 недель вводили Соединение 1, были связаны с процессом формирования костей и/или минерализацией; эти результаты включали увеличение физеальной толщины бедренной кости и дегенерацию зубного дентина и эмали у животных, которым вводили ≥ 3 мг/кг/сутки. После 2-недельной фазы восстановления увеличение физеальной толщины и дегенерация зубов сохранились, но были менее выраженными. Эти результаты согласуются с целевым фармакологическим ингибированием VEGFR Соединением 1.

[00728] Доказательства повреждения гепатобилиарной системы у крыс, получавших Соединение 1 ежедневно в течение 4 недель, включали неблагоприятные гистологические признаки воспаления и гиперплазии желчных протоков, а также отдельные некрозы гепатоцитов, которые обычно были от минимальной до легкой степени тяжести на уровне дозы 10 мг/кг/сутки. Эти микроскопические поражения были полностью обратимы после 14-дневного периода восстановления и были связаны с соответствующими обратимыми изменениями биохимических маркеров функции печени (например, < 2 -кратное увеличение АСТ и < 5 -кратное увеличение АЛТ при дозе 10 мг/кг/сутки). У крыс было отмечено повышение уровня холестерина и триглицеридов; повышенный уровень холестерина также наблюдался у собак, получавших Соединение 1.

[00729] Введение Соединения 1 приводило к в целом минимальному неблагоприятному воздействию на кроветворные ткани, отражаемому микроскопическими

данными (минимальное снижение клеточности костного мозга у крыс) и изменениями гематологических показателей (временное снижение ретикулоцитов у крыс и собак). Экстремедуллярный гемопоэз (минимальный) и повышенное количество лимфоцитов (минимальное-незначительное) также наблюдали в ткани селезенки у крыс, получавших Соединение 1. Наконец, повышенное количество фибриногена, глобулина и нейтрофилов у крыс и/или собак, получавших Соединение 1, может отражать возможные воспалительные изменения, связанные с лечением, присутствующие у крыс (воспаление желчных протоков, некроз отдельных гепатоцитов) и собак (смешанное клеточное воспаление слизистой оболочки носовых раковин).

[00730] Гистологические данные в носовых раковинах наблюдались как у крыс, так и у собак, получавших Соединение 1. В группе выздоравливающих крыс, получавших дозу 10 мг/кг/сутки в течение 4 недель с последующим 14-дневным периодом отсутствия лечения у всех самок (минимальная-умеренная) и самцов (легкая-умеренная) наблюдалась пролиферация кости носовой раковины в сочетании с микроскопическими признаками дегенерации зубов у этих животных. Таким образом, эти изменения, по-видимому, представляют собой свидетельство повторного роста костей в ткани носовых раковин после прекращения лечения Соединением 1. У собак, получавших Соединение 1, гистологические данные в носовых раковинах (т.е. повышенная частота и тяжесть смешано-клеточного воспаления и остеолита/остеогенеза в момент умерщвления у самцов, которым вводили ≥ 6 мг/кг/сутки) не считались неблагоприятными из-за низкой заболеваемости, низкой тяжести, отсутствия дозозависимости и присутствия у контрольных животных и могут отражать не прямой воспалительный ответ, связанный с истечением лекарственной формы в полость носа после введения дозы, и, таким образом, не считались клинически актуальными. Хотя гистопатологические изменения в носовых раковинах присутствовали как у крыс, так и у собак, получавших Соединение 1, эти результаты, по-видимому, не являются прямыми эффектами, связанными с исследуемым препаратом, а скорее косвенными или вторичными по отношению к другим изменениям в этих тканях.

[00731] Введение Соединения 1 приводило к гистопатологическим изменениям в тканях половых путей самок у крыс, получавших дозу 10 мг/кг/сутки на 4 недели. Эти результаты заключались в увеличении размера и количества регрессирующих желтых тел в ткани яичников и более высокой частоте расширенных маток; эти результаты оказались подлежащими обжалованию из-за их отсутствия у самок в когорте выздоровления. Поскольку сопоставимые микроскопические изменения в тканях женских половых путей наблюдались в доклинических исследованиях безопасности с другими ингибиторами VEGFR, эти побочные эффекты, по-видимому, опосредованы целевым ингибированием этого фармакологического рецептора.

[00732] Неблагоприятных офтальмологических явлений не наблюдалось ни у крыс, ни у собак, которым ежедневно в течение 4 недель вводили Соединение 1.

[00733] В окончательных 4-недельных исследованиях токсичности повторных доз на крысах и собаках, которым ежедневно вводили перорально Соединение 1 в дозе 1, 3 или

10 мг/кг у крыс и в дозе 2, 6 и 18 мг/кг у собак (все дозы FBE) воздействие Соединения 1 (C_{max} и AUC₀₋₂₄) увеличивалось с увеличением уровней доз. Половые различия в средних значениях C_{max} и AUC₀₋₂₄ Соединения 1 были менее чем в 2 раза у крыс и собак. У крыс не наблюдалось накопления Соединения 1 после многократных доз при значениях коэффициента накопления в диапазоне от 0,721 до 1,14 для C_{max} и от 0,722 до 0,891 для AUC₀₋₂₄. У собак в целом наблюдалась высокая вариабельность экспозиции Соединения 1 для всех уровней доз как в 1-й, так и в 28-й день. Значения C_{max} и AUC₀₋₂₄ Соединения 1 в плазме на 28-й день были выше, чем оцененные в 1-й день, что указывает на возможное некоторое накопление Соединения 1 в плазме после многократных пероральных доз собакам, за исключением уровня дозы 18 мг/кг/сутки, указывающего на отсутствие накопления после нескольких доз. Средние значения коэффициента накопления варьировались от 1,67 до 4,75 для C_{max} и от 1,57 до 3,38 для AUC₀₋₂₄ для уровней доз 2 и 6 мг/кг; средние значения коэффициента накопления для уровня дозы 18 мг/кг составляли 0,891 для C_{max} и 0,874 для AUC₀₋₂₄. В окончательных 4-недельных исследованиях токсичности нормализованное по дозе стационарное воздействие в плазме (AUC₀₋₂₄, ss) обычно было примерно в 20 раз выше у крыс, чем у собак, что согласуется с примерно в 16 раз более высоким клиренсом из плазмы, определенным для Соединения 1, у собак, чем у крыс.

[00734] Соединение 1 было отрицательным в биоанализах *in vitro* на генотоксичность клеток бактерий и млекопитающих.

[00735] В исследованиях фармакологической безопасности, соответствующих GLP, введение Соединения 1 не приводило к неблагоприятным нейрорповеденческим эффектам или токсикологически значимым эффектам дыхательной системы в течение 24 часов после введения дозы у крыс, которым вводили однократные пероральные дозы до 60 мг/кг. Кроме того, не наблюдалось значительного влияния на сердечно-сосудистые параметры у собак с использованием телеметрии, получавших однократные пероральные дозы Соединения 1, достигающие 18 мг/кг, в течение 18 часов после приема. Кроме того, у самцов собак не наблюдалось с использованием телеметрии удлинения интервала QTc при разовых дозах до 18 мг/кг с получением C_{max} Соединения 1 в плазме (~7 мкМ) примерно в 2 раза выше, чем IC₅₀ канала hERG Соединения 1 *in vitro* (~4 мкМ). Кроме того, у самцов и самок собак не наблюдалось удлинения интервала QTc после ежедневного приема в течение 28 дней максимальной оцененной дозы (18 мг/кг/сутки) с получением C_{max} Соединения 1 в плазме ~7 мкМ.

[00736] Было спрогнозировано стационарное воздействие Соединения 1 на людей при предложенной клинической начальной дозе 10 мг в день. Предполагается, что в этой дозе Соединение 1 будет давать воздействие в 54 раза ниже, чем при самой высокой нетяжелой токсической дозе (HNSTD, highest non-severely toxic dose) у крыс (10 мг/кг qd), самая высокая доза, проверенная в 4-недельном исследовании токсичности GLP. Согласно руководству FDA (FDA [S9 Nonclinical Evaluation] 2010), HNSTD определяется как самый высокий уровень дозы, который не дает признаков летального исхода, опасной для жизни

токсичности или необратимых изменений. Выводы, связанные с Соединением 1 в дозе 10 мг/кг/сутки, включали воспаление желчных протоков, гиперплазию и некроз отдельных гепатоцитов (как правило, минимально-легкий), которые были полностью обратимы после 14-дневного выздоровления, как и коррелирующие < 2-кратная аспартатаминотрансфераза (АСТ) и < 5-кратное увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ).

[00737] Неклинические данные потенциального клинического значения

[00738] Токсичность Соединения 1 в исследованиях токсичности повторных доз на крысах и собаках, как правило, характеризовалась дозозависимыми клиническими признаками (например, гипоактивностью, рвотой и изменениями в кале у собак), снижением массы тела и потребления пищи, а также гистопатологическими обнаружениями, преимущественно присутствующими в костях (увеличение физической толщины бедренной кости) и зубов (дегенерация дентина и эмали зуба), печени (некроз отдельных гепатоцитов), желчных протоков (воспаление и гиперплазия), яичников (увеличение размера и количества регрессирующих желтых тел). Изменения показателей клинической химии (увеличение АСТ и АЛТ) коррелировали с гистопатологическими изменениями в ткани печени. Побочные явления, связанные с Соединением 1, оказались частично или полностью обратимыми после 14-дневного периода восстановления без лечения.

[00739] Из основных тканей-мишеней, выявленных в доклинических исследованиях безопасности повторных доз, потенциальное клиническое значение имеют побочные эффекты, наблюдаемые в тканях печени и женских половых путей. Субъекты, включенные в исследование с Соединением 1-001, будут регулярно контролироваться на предмет изменений клинической химии, свидетельствующих о повреждении ткани печени. Субъекты в исследовании с Соединением 1-001 также должны будут использовать эффективные меры контрацепции, чтобы избежать беременности, на основании неизвестного риска Соединения 1 для зачатия. Возможные неблагоприятные воздействия на кости и зубы, наблюдаемые неклинически, представляют большой риск для популяции пациентов детского возраста, чем для популяции взрослых субъектов, которые будут включены в исследование с Соединением 1-001; тем не менее, субъекты в этом исследовании будут контролироваться на предмет любых клинически значимых нежелательных явлений, возникающих при лечении, включая возможное воздействие на кости и зубы. Соединение 1 не показало значительных побочных эффектов в исследованиях фармакологической безопасности при сердечно-сосудистых, нейроповеденческих или респираторных заболеваниях. Соединение 1 было отрицательным в биоанализах на генотоксичность клеток бактерий и млекопитающих.

[00740] **Пример 32: Исследование *in vitro* действия Соединения 1 на макрофаги**

[00741] TAM RTK играют важную роль в уравнивании функций подмножеств макрофагов M1 и M2. Соединение 1 тестировали на ингибирование первичных моноцитов CD14+, культивируемых в поляризующих условиях M2. Наблюдалась дозозависимая поляризация моноцитов на провоспалительные макрофаги M1 в клетках всех

протестированных доноров (Таблица 4).

Таблица 4: Соединение 1 реполяризует первичные макрофаги человека с противовоспалительного фенотипа M2 на провоспалительный фенотип M1

Донор	Соотношение M1/M2, кратное изменение относительно ДМСО (n=2)		
	2 мкМ	4 мкМ	6 мкМ
[Соединение 1]:			
Донор А*	1,7	3,3	4,6
Донор Н	1,0 ± 2,6	3,7 ± 1,2	4,5 ± 1,0
Донор L	2,2 ± 1,1	3,4 ± 1,4	4,6 ± 1,7
Донор D	1,3 ± 2,6	3,6 ± 1,2	3,5 ± 1,2
Донор В**	1,7	4,1	4,0

*Кратность изменения только от n=1 (выполнено в синглетном тесте).

**Кратность изменения только от n=1.

[00742] Кроме того, TAM RTK имеют решающее значение в процессе эффероцитоза или распознавания и фагоцитоза апоптотических клеток, который поддерживает нормальный тканевый гомеостаз. Когда эффероцитоз ингибируется, макрофаги запускают провоспалительную активационную реакцию. Когда первичные макрофаги человека культивируют с апоптотическими клетками Jurkat в присутствии Соединения 1, их фагоцитарная способность ингибируется дозозависимым образом. В Таблице 5 перечислены IC₅₀ от 5 независимых доноров. На Фиг. 7А и Фиг. 7В показано, что Соединение 1 ингибировало эффероцитоз дозозависимым образом с использованием 25 или 50 тыс. апоптотических клеток Jurkat.

Таблица 5: Соединение 1 ингибирует первичный эффероцитоз макрофагов человека

Донор	Клеточная IC ₅₀ (нМ) (n=2)
Донор № 1	42,7 ± 1,8
Донор № 2	45,1 ± 3,0
Донор № 3	44 (только n=1)
Донор № 4	96,5 ± 1,1
Донор № 5	181,1 ± 1,1

IC₅₀, концентрация, связанная с 50% ингибированием активности.

IC₅₀ рассчитывали как среднее геометрическое +/- геометрическое стандартное отклонение.

[00743] Пример 33: Исследование безопасности и фармакокинетики Соединения 1 с повышением дозы и увеличением когорты в качестве монотерапии и комбинированной терапии у субъектов с неоперабельными местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями

[00744] Вступление

[00745] Рецепторные тирозинкиназы (RTK) играют важную роль в ряде клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, выживание и миграцию (Bhullar et al 2018). Нарушение регуляции, приводящее к повышенной экспрессии киназы или конститутивной активации, связано с онкогенезом. Кроме того, известно, что несколько RTK способствуют регуляции противоопухолевого иммунитета (Paolino and Penninger 2016). В результате ингибирование RTK дает веские основания для разработки новых методов лечения рака. Кроме того, многоцелевые ингибиторы тирозинкиназы (TKI) и ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI) представляют собой два системных способа воздействия, которые сыграли важную роль в последних достижениях противоопухолевого лечения за последние несколько лет. Оба класса терапии продемонстрировали широкий клинический эффект, что привело к появлению новых утвержденных вариантов лечения для различных типов опухолей. Успех этих типов терапии как отдельных агентов с различными механизмами действия, естественно, вызвал интерес к оценке комбинаций TKI с ICI в поисках дополнительных, возможно синергических, противораковых клинических эффектов.

[00746] Соединение 1 представляет собой мощный, перорально биодоступный низкомолекулярный ингибитор нескольких RTK, включая MET, рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) и представителей семейства TAM (AXL и MER). Ингибирование опухолевого ангиогенеза путем блокирования сигнального пути VEGFR является терапевтической мишенью для контроля роста, инвазии и метастазирования рака. MET и AXL играют важную роль в резистентности к антиангиогенной терапии. Рецепторы семейства TAM являются негативными иммунными регуляторами и стали объектом особого внимания в качестве мишеней для иммунотерапии рака. Считается, что препараты, нацеленные на киназы семейства TAM, способствуют созданию благоприятной для иммунитета среды, которая может усиливать ответ на ICI. В доклинической мышинной модели карциномы толстой кишки MC38 комбинация Соединения 1 с антителом к PD1 продемонстрировала преимущество в активности ингибирования роста опухоли при введении в комбинации с ICI по сравнению с носителем или одним из агентов по отдельности.

[00747] Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина (Ig) G1, которое нацелено на лиганд рецептора запрограммированной смерти 1 (PD-L1) и ингибирует взаимодействие между PD-L1 и его рецепторами, рецептором запрограммированной смерти 1 (PD-1) и B7-1 (также известный как CD80), оба функционируют как ингибирующие рецепторы, экспрессируемые на Т-клетках.

[00748] Инъекция атезолизумаба для внутривенного (в/в) применения (1200 мг один раз в 3 недели [q3w]) была одобрена регулирующими органами в США, Европейском союзе и других регионах в качестве монотерапии для пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапией для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), в сочетании с химиотерапией при распространенном мелкоклеточном раке

легкого (ES-SCLC), в сочетании с химиотерапией при нерезектабельном местнораспространенном или метастатическом тройном негативном раке молочной железы (TNBC) и (в США) в сочетании с бевацизумабом для пациентов с прогрессирующим гепатоцеллюлярным раком (HCC). См. подробности в инструкции по применению TECENTRIQ® US [US PI] и в кратком описании характеристик продукта Европейского агентства по лекарственным средствам [EMA SmPC]).

[00749] Кроме того, атезолизумаб продемонстрировал обнадеживающую клиническую активность при других опухолевых показаниях: монотерапия прогрессирующего почечно-клеточного рака (RCC) (McDermott et al 2016), метастатического резистентного к кастрации рака предстательной железы (CRPC; Kim et al 2018) и прогрессирующего тройного негативного рака молочной железы (TNBC; Schmid et al 2017); комбинированная терапия с бевацизумабом при прогрессирующем ПКР, ранее не подвергавшемся лечению (Motzer et al 2018), и метастатическом RCC с вариантной гистологией и/или саркоматоидными признаками (McGregor et al 2020); и комбинированная терапия с кабозантинибом при метастатическом CRPC (Agarwal et al 2020).

[00750] Лечение атезолизумабом, как правило, хорошо переносится, но может быть связано с нежелательными явлениями, связанными с иммунной системой (irAE). См. подробности в инструкции по применению TECENTRIQ® US [US PI] и в кратком описании характеристик продукта Европейского агентства по лекарственным средствам [EMA SmPC]).

[00751] Авелумаб представляет собой моноклональное антитело IgG1 человека, нацеленное на PD-L1 и избирательно блокирующее взаимодействие между рецепторами PD-1 и B7-H1 (PD-L1), в то же время допуская взаимодействие между PD-L2 и PD-1, что позволяет активировать T-клеточный рецептор и лизис клеток. Fc-часть IgG1 авелумаба может связываться с Fc-рецепторами для активации опосредованной антителами цитотоксичности (ADCC), что позволяет выделить неперекрывающиеся механизмы действия (Boyerinas et al 2015; Fujii et al 2016).

[00752] Авелумаб в виде в/в инъекции (800 мг каждые 2 недели) был одобрен регулирующими органами США, ЕС и других регионов в качестве монотерапии карциномы Меркеля и в комбинации с акситинибом для лечения первой линии прогрессирующего RCC. В США и других регионах монотерапия авелумабом также одобрена для поддерживающей терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим UC, у которых не было прогрессирования после химиотерапии первой линии на основе платины, или у пациентов с UC с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии на основе платины.

[00753] Лечение авелумабом, как правило, хорошо переносится, но может быть связано с нежелательными явлениями, связанными с иммунной системой (irAE, immune-related adverse event). См. подробности в инструкции по применению BAVENCIO® US [US PI] и Кратком описании характеристик продукта [EMA SmPC]) Европейского агентства по лекарственным средствам.

[00754] В этом первом исследовании на людях (FIH, first-in-human) Соединения 1-001 (NCT03845166) оценивают безопасность, переносимость и предварительную противоопухолевую активность Соединения 1 в качестве монотерапии и в качестве комбинированной терапии с ICI у субъектов с прогрессирующими солидными опухолями, которые получали продлевающую жизнь терапию, или субъектов, для которых такая терапия не существует. Максимально переносимая доза (MTD, maximum tolerated dose) и/или рекомендуемая доза (RD, recommended dose) монотерапии Соединением 1 и комбинированной терапии с ICI будет определяться на этапе повышения дозы. Предварительную эффективность Соединения 1 в качестве отдельного агента и в качестве комбинированной терапии с ICI определяют на стадии расширения когорты с когортами, специфичными для опухоли. По состоянию на 14 декабря 2020 г. продолжалось повышение дозы Соединения 1 в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с атезолизумабом: 19 субъектов были включены в когорты монотерапии с шестью уровнями доз (PIB: 10, 20 мг; таблетки: 20, 40, 80, 140 мг); трое субъектов были включены в комбинированную терапию с атезолизумабом на уровне одной дозы (Соединение 1 40 мг п/о qd плюс атезолизумаб 1200 мг в/в q3w). По состоянию на 14 декабря 2020 г. (пороговое значение данных о безопасности) среди завершенных уровней доз наблюдался один случай DLT: у одного субъекта в когорте 6, получавшей монотерапию Соединением 1 (140 мг п/о qd), наблюдалась неконтролируемая гипертензия 3 степени, которая привела к удовлетворению критериев DLT, заключающихся в невозможности принять $\geq 75\%$ от общей запланированной дозы Соединения 1 в течение периода оценки DLT. В когорте 1 комбинированной терапии Соединением 1 не наблюдалось DLT (соединение 1 40 мг п/о qd плюс атезолизумаб 1200 мг в/в q3w). Большинство зарегистрированных нежелательных явлений (AE, adverse event) были легкой степени тяжести (степень 1-2), при этом у пяти субъектов наблюдались явления 3 степени тяжести, связанные с лечением. Связанных с лечением явлений 4-й или 5-й степени тяжести не наблюдалось.

[00755] Будут представлены дополнительные когорты опухолей: оценка монотерапии Соединением 1 и Соединением 1 в комбинации с атезолизумабом у субъектов с прогрессирующим колоректальным раком (CRC, colorectal cancer); оценка монотерапии Соединением 1 и Соединением 1 в комбинации с авелумабом у субъектов с прогрессирующей уротелиальной карциномой (UC).

[00756] Основываясь на целевом профиле Соединения 1, ингибитора нескольких РТК, участвующих в пролиферации опухолевых клеток, неоваскуляризации и регуляции иммунных клеток, а также на его продемонстрированной доклинической и предварительной клинической пользе, существует четкое обоснование для оценки Соединения 1 в качестве монотерапии и в сочетании с ICI (например, атезолизумаб) в качестве потенциальной новой возможности лечения пациентов с прогрессирующими солидными опухолями.

[00757] Стадия повышения дозы (когорты монотерапии и комбинированной терапии)

[00758] Главная цель:

Определить максимально переносимую дозу (MTD) и/или рекомендуемую дозу (RD) для дальнейшей оценки Соединения 1 при введении отдельно и в комбинации с ICI субъектам с прогрессирующими солидными опухолями

[00759] Вторичными целями исследования являются:

Оценить безопасность Соединения 1 при введении отдельно и в комбинации с ICI путем оценки частоты и тяжести несерьезных нежелательных явлений (AE) и серьезных нежелательных явлений (SAE, serious adverse event), включая иммунозависимые нежелательные явления (irAE), и нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI, adverse event of special interest)

Оценить фармакокинетику (ФК) Соединения 1 и его потенциальных метаболитов в плазме после введения Соединения 1 отдельно и в комбинации с ICI

[00760] Исследовательские цели представляют собой:

ORR по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1

Изучить взаимосвязь между ФК и выбранными или исследовательскими биомаркерами, предварительными результатами эффективности и безопасности

[00761] По состоянию на 14 декабря 2020 г. предварительные клинические данные о ФК Соединения 1 были получены от 17 субъектов на стадии увеличения дозы одного агента исследуемого Соединения 1-001 (n=3 для жидкой состава с дозировкой 10 мг [PIB]; n=4 для жидкого состава с дозировкой 20 мг [PIB]; n=3 для таблетки с дозировкой 20 мг; n=4 для таблеток с дозировкой 40 мг; n=3 для таблетки с дозировкой 80 мг). Кроме того, оценивали ФК Соединения 1 при введении в комбинации с атезолизумабом. Данные ФК в общей сложности у 3 субъектов, включенных в комбинированную когорту 1 (40 мг Соединения 1 qd+1200 мг атезолизумаба каждые 3 недели). Сводка всех доступных ФК параметров, оцененных с помощью некомпартментного подхода с использованием индивидуальных данных концентрации в плазме от времени для единственного агента Соединения 1, представлена в Таблице 1. Среднее значение (стандартное отклонение [SD]) профилей зависимости концентрации Соединения 1 в плазме от времени после приема единственного агента PIB или препарата в виде таблеток показаны на Фигуре 8.

[00762] После введения первой дозы Соединения 1 PIB в день 1 медиана T_{max} составляла 1 час для когорты 10 мг и 2 часа для когорты 20 мг. Среднее воздействие (AUC_{0-24}) увеличивалось приблизительно пропорционально дозе с увеличением дозы Соединения 1 с 10 мг до 20 мг. В стационарном состоянии на 28-й день для обеих доз жидкого состава (PIB) медиана T_{max} составляла 2 часа; средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) составлял примерно 20 часов и CL/F колебался от 13 до 15 л/ч. Средние коэффициенты накопления, основанные на AUC_{0-24} , варьировались от 1,92 до 3,61. Для 20 мг PIB вариабельность между субъектами (выраженная как %CV) при воздействии (AUC_{0-24}) составляла 33,7% в 1-й день и 122,8% в стационарном состоянии.

[00763] По сравнению с когортой PIB, после однократного приема 20 мг в день 1 требовалось больше времени для достижения C_{max} для таблетированной формы при том же

уровне дозы (медиана T_{max} , 6 часов против 2 часов, соответственно). Среднее значение ФК воздействия (C_{max} и AUC_{0-24}) для таблетки 20 мг было примерно в 3,7 раза выше, чем для жидкого состава 20 мг (PIB) после первой дозы в 1-й день. В стационарном состоянии на 28-й день воздействие (AUC_{0-24}) было примерно на 50% выше для таблетки с дозировкой 20 мг, чем для жидкого состава с дозировкой 20 мг (PIB). Минимальное накопление (< 2-кратное) в стационарном состоянии наблюдалось для таблетки с дозировкой 20 мг. Конечный период полувыведения для таблеток соответствовал таковому, наблюдаемому для жидкого состава (PIB).

[00764] После приема первой дозы таблетированного состава Соединения 1 в качестве отдельного агента экспозиция Соединения 1 увеличивалась приблизительно пропорционально дозе по мере увеличения дозировки таблеток от 20 до 80 мг. Медиана T_{max} была сходной между дозами Соединения 1 и колебалась от 2 до 6 часов. В стационарном состоянии наблюдалась вариабельность экспозиции между субъектами от умеренной до высокой (CV от 31,6 до 57,1% для C_{max} и от 18,5 до 50,9% для AUC). Среднее $t_{1/2}$ колебалось от 19 до 28 часов со средним кажущимся CL/F примерно 5 л/ч. Минимальное накопление (< 2-кратное) воздействия (C_{max} и AUC_{0-24}) в стационарном состоянии наблюдали через 28 дней ежедневного приема Соединения 1 (Таблица 6). При дозе 40 мг Соединения 1 среднее значение ФК воздействия Соединения 1 (C_{max} и AUC_{0-24}) в стационарном состоянии в комбинации с атезолизумабом было примерно в 2 раза ниже, чем наблюдаемое для единственного агента Соединения 1.

Таблица 6: Предварительная сводка фармакокинетических параметров Соединения 1 у субъектов с солидными опухолями после введения Соединения 1 в качестве единственного агента

Параметр	10 мг PIB (N=3)	20 мг PIB (N=4) ^a	Таблетка 20 мг (N=3)	Таблетка 40 мг (N=4)	Таблетка 80 мг (N=3)
Первая доза (день 1)					
T_{max} (ч)	1 (1, 1)	2 (1, 8)	6 (1, 8)	5 (1, 24)	2 (1, 2)
C_{max} (нг/мл)	35,7 ± 10,8 (30,3%)	91,9 ± 13,4 (14,5%)	342 ± 225 (65,6%)	521 ± 202 (38,8%)	935 ± 348 (37,2%)
AUC_{0-24} (нг*ч/мл)	510 ± 193 (37,8%)	1000 ± 338 (33,7%)	3680 ± 1550 (42,3%)	6350 ± 1540 (24,3%)	11000 ± 6290 (57,0%)
Стационарное состояние (День 28)					
T_{max} (ч)	2 (1, 6)	2 (1, 8)	1 (0, 4)	3 (2, 4)	3 (1, 3)
C_{max}	95,2 ± 17,8	330 ± 409	422 ± 241	656 ± 242	1440 ± 454

(нг/мл)	(18,7%)	(124,2%)	(57,1%)	(36,9%)	(31,6%)
AUC ₀₋₂₄	971 ± 398	3270 ± 4010	5030 ± 2560	8190 ± 1560	16900 ± 3120
(нг*ч/мл)	(41,0%)	(122,8%)	(50,9%)	(19,0%)	(18,5%)
AR C _{max}	2,76 ± 0,609	4,09 ± 5,40	1,30 ± 0,374	1,27 ± 0,0979	1,67 ± 0,636
	(22,0%)	(131,8%)	(28,9%)	(7,7%)	(38,1%)
AR	1,92 ± 0,593	3,61 ± 4,09	1,33 ± 0,136	1,46 ± 0,286	1,88 ± 0,947
AUC ₀₋₂₄	(30,9%)	(113,2%)	(10,2%)	(19,6%)	(50,5%)
t _{1/2}	19,9 ± 1,30	21,0 ± 5,70	27,8 ± 4,74	24,2 ± 5,01	19,3 ± 3,35
(ч)	(6,6%)	(27,2%)	(17,0%)	(20,7%)	(17,4%)
CL/F	13,1 ± 7,77	14,9 ± 10,8	4,89 ± 2,80	5,02 ± 1,07	4,86 ± 0,973

AR, коэффициент накопления; AUC 0-24, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов; C_{max}, наблюдаемая максимальная концентрация в плазме; t_{1/2}, период полувыведения конечной фазы; CL/F, кажущийся клиренс в стационарном режиме; N, количество субъектов; P/B, порошок во флаконе; T_{max}, время достижения максимальной концентрации в плазме.

Примечание. Данные представлены как среднее арифметическое ± SD (коэффициент вариации в процентах, CV%) за исключением T_{max}, представленного в виде медианы и диапазона (минимум, максимум).

^a N=3 в стационарном состоянии (День 28).

Стадия расширения (когорты монотерапии и комбинированной терапии)

[00765] Основные цели:

Оценить предварительную эффективность Соединения 1 при введении отдельно и в комбинации с ICI путем оценки ЧОО по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1

Оценить предварительную эффективность монотерапии Соединением 1 и Соединением 1 в комбинации с ICI для определенных когорт путем оценки процента субъектов с ВБП через 6 месяцев (показатель ВБП) в соответствии с RECIST 1.1 по оценке исследователя

[00766] Вторичная цель состоит в том, чтобы:

Оценить безопасность Соединения 1 при введении отдельно и в комбинации с ICI посредством оценки частоты и тяжести несерьезных АЕ и SAE, включая irAE и AESI

[00767] Вторичными целями исследования являются:

Продолжительность ответа (DOR) по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1

Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1

ЧОО, DOR и ВБП по оценке Независимого радиологического комитета, не

осведомленного о назначенном лечении, (BIRC, Blinded Independent Radiology Committee) в соответствии с RECIST 1.1 для выбранных когорт

Общая выживаемость (ОВ)

Для дальнейшей оценки ФК плазмы при ежедневном пероральном введении Соединения 1 субъектам с солидными опухолями при введении в комбинации с ICI

Оценить влияние Соединения 1 на биомаркеры опухоли и крови при введении отдельно и в комбинации с ICI

Оценить иммуногенность ICI при введении в комбинации с Соединением 1

Для оценки лекарственного взаимодействия между Соединением 1 и агентами комбинации

Изменения онкомаркеров по сравнению с исходным уровнем для отдельных показаний

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Общее описание

[00768] Это первое открытое исследование фазы 1 на людях с повышением дозы и расширением когорт, оценивающее безопасность, переносимость, ФК, предварительную противоопухолевую активность и влияние на биомаркеры Соединения 1, вводимого отдельно, в комбинации с атезолизумабом и в комбинации с авелумабом у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями.

[00769] Это исследование будет состоять из стадии повышения дозы и стадии расширения когорты для Соединения 1 в качестве монотерапии и в комбинированной терапии ICI, как представлено ниже. Кроме того, ограниченное число субъектов будет включено в когорты биомаркеров для оценки фармакодинамических эффектов Соединения 1 в качестве монотерапии и в комбинированной терапии ICI. Во время стадии увеличения дозы одного агента субъекты, включенные в первые несколько когорт, получали Соединение 1 в виде состава P1B. Переход от P1B Соединения 1 к Соединению 1 в таблетированной форме был реализован на стадии повышения дозы одного агента Соединения 1 и в настоящее время используется во всех последующих когортах монотерапии Соединением 1 и комбинированной терапии.

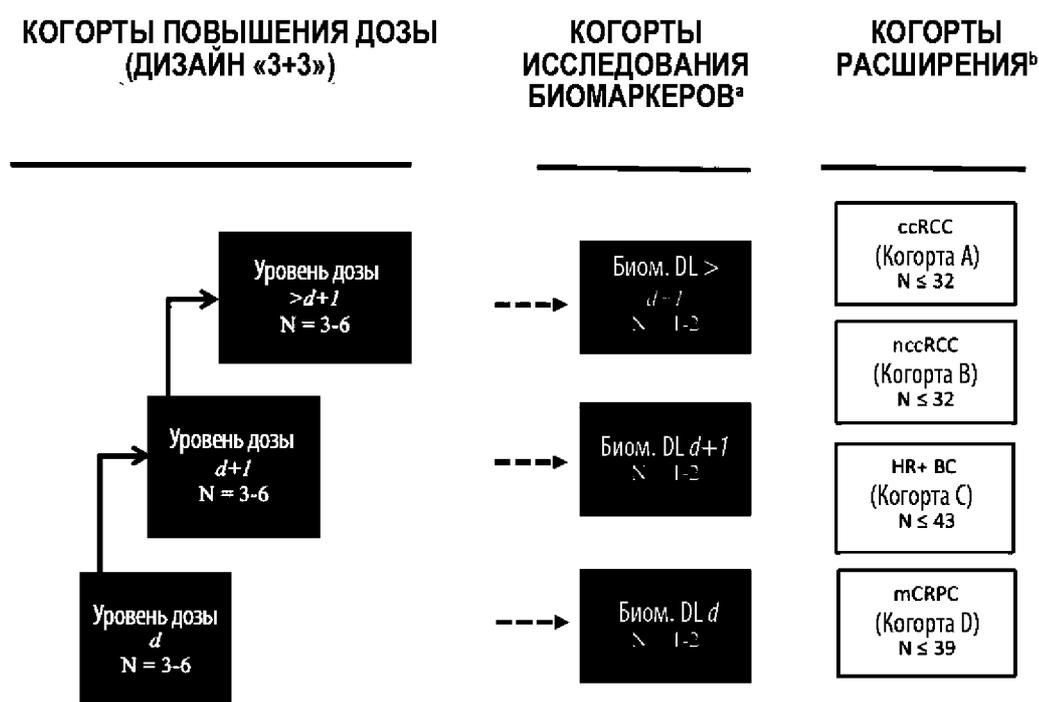
[00770] Кроме того, две когорты субъектов будут рандомизированы для получения Соединения 1 с ICI или без него. Одну когорту субъектов с колоректальным раком (CRC) рандомизируют для получения либо Соединения 1 в качестве отдельного агента (приблизительно 40 субъектов), либо Соединения 1 в комбинации с атезолизумабом (приблизительно 40 субъектов). Другая группа субъектов с рефрактерной к ICI уротелиальной карциномой будет рандомизирована либо для получения Соединения 1 в качестве отдельного агента (приблизительно 29 субъектов), либо для приема Соединения 1 в комбинации с авелумабом (приблизительно 29 субъектов).

[00771] Оценка монотерапии Соединением 1:

[00772] Во время стадии повышения дозы субъекты с прогрессирующими солидными опухолями будут получать лечение Соединением 1 примерно в 8 когортах с

повышением дозы с использованием стандартного дизайна «3+3». Кроме того, до установления MTD/RD, Комиссия по анализу когорт может разрешить включить до 12 дополнительных субъектов (всего 18) для любого уровня дозы, если будет установлено, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности или ФК. После выявления MTD или RD безопасность и эффективность Соединения 1 в качестве монотерапии можно дополнительно оценить в опухолеспецифических когортах расширения (стадия расширения) с использованием оптимального двухстадийного дизайна Саймона. Первоначально он будет включать группу расширения для пациентов с прогрессирующим светлоклеточным почечно-клеточным раком (ccRCC). Спонсор может инициировать дополнительные когорты расширения для субъектов с несветлоклеточным почечно-клеточным раком (nccRCC), гормон-рецептор положительным раком молочной железы (HR+BC, hormone receptor-positive breast cancer) и метастатическим резистентным к кастрации раком предстательной железы (mCRPC). Когорты тестирования биомаркеров могут быть открыты по усмотрению Спонсора для каждого уровня дозы таблетки Соединения 1, который считается безопасным согласно Комиссии по анализу когорт (CRC, Cohort Review Committee).

Схема исследования монотерапии Соединением 1



Biom., когорта биомаркеров; ccRCC, светлоклеточный почечно-клеточный рак; d , текущий уровень дозы для включенных субъектов;

DL, уровень дозы; HR+ BC, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы; mCRPC, метастатический резистентный к кастрации рак предстательной железы; MTD, максимально переносимая доза; nccRCC, несветлоклеточный почечно-клеточный рак;

Примечание. В дополнение к когортам повышения дозы для дизайна 3+3, до 12 дополнительных субъектов (всего 18) могут быть зачислены для дальнейшей оценки

безопасности при любом уровне дозы, чтобы получить дополнительные данные о безопасности или ФК.

^a Субъекты, включенные в когорты биомаркеров, будут получать Соединение 1 в дозе, которую Комиссия по анализу когорт сочтет безопасной.

^b Субъекты будут включены в расширенные когорты с использованием оптимального двухстадийного плана Саймона

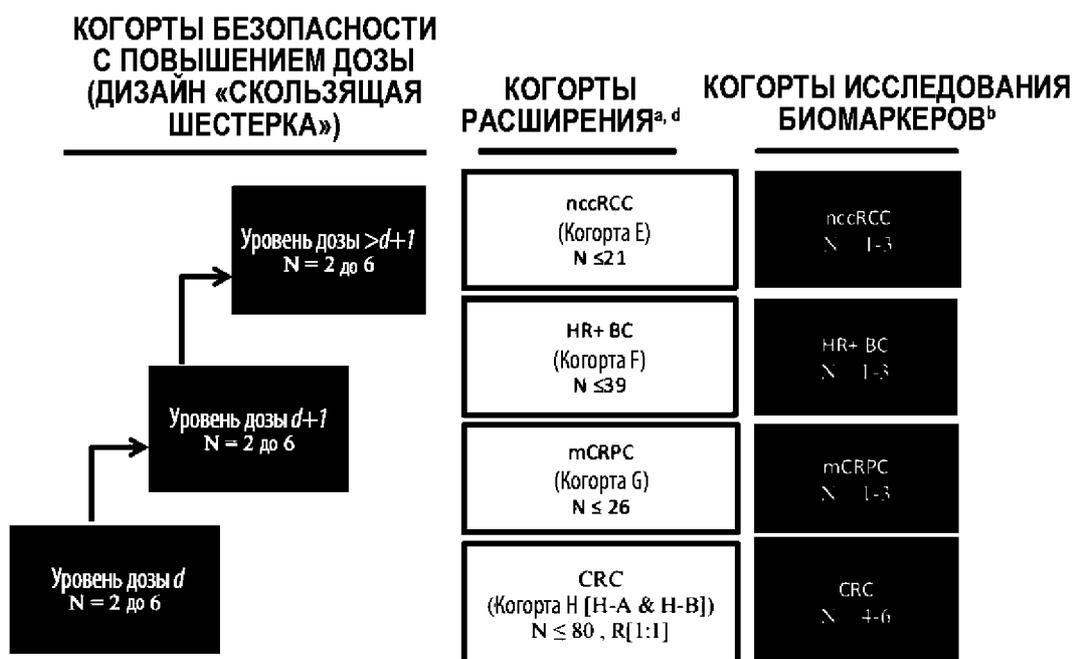
[00773] Оценка комбинированной терапии Соединения 1+атезолизумаба:

[00774] На стадии повышения дозы субъекты с прогрессирующими солидными опухолями будут получать лечение Соединением 1 в комбинации с атезолизумабом примерно в четырех когортах с повышением дозы с использованием дизайна «скользящая шестерка». Кроме того, до установления MTD/RD, Комиссия по анализу когорт может разрешить включить до 12 дополнительных субъектов (всего 18) для любого уровня дозы, если будет установлено, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности или ФК. Начальный уровень дозы Соединения 1 для когорт комбинаций повышения дозы будет представлять собой дозу, которая считается безопасной для Соединения 1 в качестве монотерапии. Для комбинированных когорт будет использоваться стандартный уровень дозы атезолизумаба. После определения MTD или RD для комбинированной терапии безопасность и эффективность Соединения 1 в качестве комбинированной терапии с атезолизумабом будут дополнительно оцениваться в четырех опухолеспецифических когортах расширения (стадия расширения) с использованием оптимального двухстадийного плана Саймона (за исключением когорты Н CRC): pccRCC, HR+ BC, mCRPC и CRC.

[00775] Когорта расширения CRC будет рандомизирована (1:1): 80 субъектов получали Соединение 1 в комбинации с атезолизумабом (Когорта Н, группа лечения Н-А) или только Соединение 1 (Когорта Н, группа лечения Н-В). Зачисление в когорту Н будет рандомизированным в соответствии с нестратифицированным переставленным блочным дизайном после процесса проверки приемлемости Спонсором.

[00776] Кроме того, Руководящий комитет (SC, Steering Committee) исследования может принять решение об оценке опухолеспецифической расширенной когорты при более низком уровне дозы, чем MTD или RD, чтобы установить более благоприятный профиль риск/польза. Когорты биомаркеров могут быть открыты по усмотрению Спонсора для регистрации параллельно с расширенными когортами, включающими до 3 субъектов для каждого показания к опухолям с использованием того же уровня дозы комбинированной терапии. Когорты биомаркеров не дают вклад в оптимальный двухстадийный дизайн Саймона.

Схема исследования комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом



CRC, колоректальный рак; d , начальный уровень дозы включенных субъектов; HR+ BC, гормон-рецептор положительный

рак молочной железы; mCRPC, метастатический резистентный к кастрации рак предстательной железы; MTD, максимально переносимая доза; nccRCC, несветлоклеточный почечно-клеточный рак; R[1:1], рандомизированные один к одному.

Примечание. В дополнение к когортам с эскалацией дозы для дизайна «скользящая шестерка» до 12 дополнительных субъектов (18

всего) могут быть зачислены для дальнейшей оценки безопасности уровня дозы по запросу Комиссии по анализу когорт для получения дополнительных данных по безопасности или ФК.

а Субъекты, зачисленные в дополнительные когорты, будут лечиться в рекомендуемом уровне дозы комбинированной терапии. Более низкий уровень дозы, чем MTD или RD для каждой когорты, также может быть инициирован для каждого типа опухоли. Расширение когорты будет использовать оптимальную двухстадийный дизайн Саймона для зачисления.

б Субъекты, включенные в когорту биомаркеров, будут получать Соединение 1 в дозе, рекомендованной для комбинированной терапии Комиссии по анализу когорт.

с Субъекты будут включены в расширенные когорты с использованием оптимального двухстадийного дизайна Саймона (за исключением расширенной когорты H CRC) и будут лечиться с помощью MTD или RD.

д Субъекты с CRC, зачисленные в когорту H, будут рандомизированы (1:1) для получения Соединения 1 в комбинации с авелумабом (Когорта H, группа лечения H-A) или только Соединения 1 (Когорта H, группа лечения H-B). Зачисление в когорту H будет рандомизированным в соответствии с нестратифицированным переставленным блочным дизайном после процесса проверки приемлемости Спонсором. Субъекты в группе лечения

Н-В могут получать более низкую дозу Соединения 1, чем MTD/RD только Соединения 1, если профиль польза/безопасности более низкого уровня дозы Соединения 1 оказывается более благоприятным для этой популяции.

[00777] Оценка комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом:

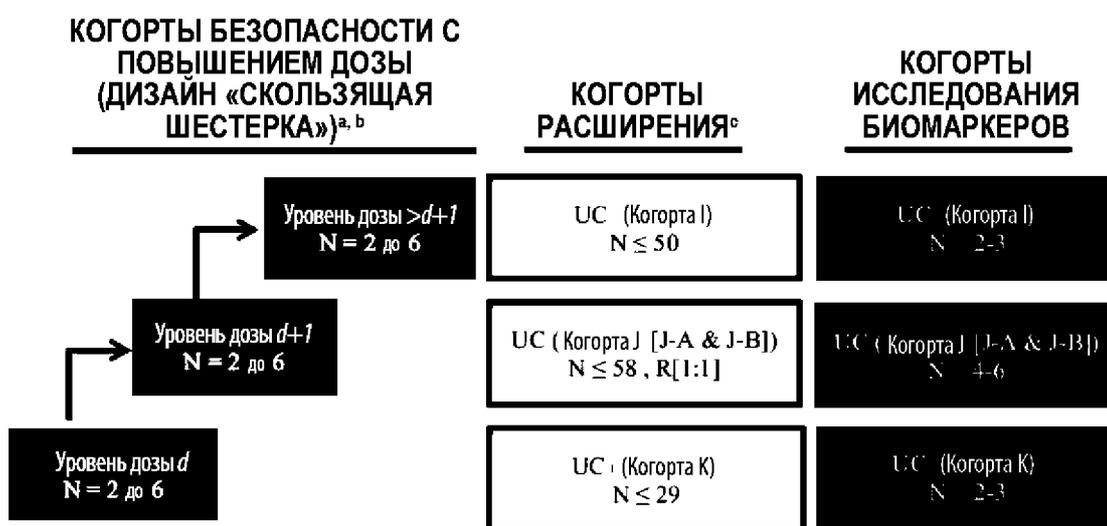
[00778] На стадии повышения дозы субъекты с прогрессирующими солидными опухолями будут получать лечение Соединением 1 в комбинации с авелумабом примерно в трех когортах с повышением дозы с использованием дизайна «скользящая шестерка».

[00779] Кроме того, до установления MTD/RD, Комиссия по анализу когорт может разрешить включить до 12 дополнительных субъектов (всего 18) для любого уровня дозы, если будет установлено, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности или ФК.

[00780] Уровень начальной дозы Соединения 1 для когорты, повышения дозы, получающих комбинированную терапию с авелумабом, будет представлять собой дозу Соединения 1, которая была признана безопасной Комиссией по анализу когорт во время оценки повышения дозы только Соединения 1. Кроме того, Комиссия по анализу когорт рассмотрит имеющиеся данные о безопасности стадии повышения дозы комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом при определении начальной дозы Соединения 1, вводимой в комбинации с авелумабом.

[00781] После установления MTD или RD для комбинированной терапии Соединением 1 с авелумабом безопасность и эффективность комбинированной терапии будут дополнительно оцениваться в трех расширенных когортах UC (стадия расширения): когорта I (поддерживающая терапия, приблизительно 50 субъектов), когорта J (ICI-рефрактерная, рандомизированная когорта с двумя лечебными группами по 29 субъектов в каждой; J-A и J-B) и когорта K (платинорезистентная, приблизительно 29 субъектов). В когорте с рефрактерностью к ICI будут рандомизированы субъекты либо для приема Соединения 1 в качестве монотерапии, либо в комбинации с авелумабом (зачисление в эту когорту будет рандомизировано в соответствии с нестратифицированной переставленной блочной структурой после процесса рассмотрения Спонсором приемлемости). Кроме того, Руководящий комитет (SC) исследования может принять решение об оценке специфических расширенных когорт при более низком уровне дозы, чем MTD или RD, чтобы установить более благоприятный профиль риск/польза. Когорты биомаркеров могут быть открыты по усмотрению Спонсора для регистрации параллельно с расширенными когортами, включающими от 2 до 3 субъектов для каждой расширенной когорты с использованием того же уровня дозы комбинированной терапии. Когорты биомаркеров не дают вклад в оптимальный двухстадийный дизайн Саймона.

Схема исследования комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом



d , начальный уровень дозы включенных субъектов; UC, уротелиальная карцинома; MTD, максимально переносимая доза; $R[1:1]$, рандомизированные один к одному.

Примечание. В дополнение к когортам с повышением дозы для дизайна «скользящая шестерка» до 12 дополнительных субъектов (всего 18) могут быть зачислены для дальнейшей оценки безопасности уровня дозы по запросу Комиссии по анализу когорт для получения дополнительных данных о безопасности или ФК.

а Субъекты, зачисленные в дополнительные когорты, будут лечиться при рекомендуемом уровне дозы комбинированной терапии. Более низкий уровень дозы, чем MTD или RD для каждой когорты комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом, также может быть инициирован для каждого типа опухоли. Расширенные когорты будут использовать оптимальную двухстадийный дизайн зачисления Саймона (за исключением когорты J).

б Субъекты, включенные в когорту биомаркеров, будут получать Соединение 1 при уровне дозе, рекомендованной для комбинированной терапии Комиссией по анализу когорт.

с Субъекты с рефрактерной к ICI UC, зачисленные в когорту J, будут рандомизированы (1:1) для получения Соединения 1 в комбинации с авелумабом (Когорта J, Группа лечения J-A) или только Соединения 1 (Когорта J, Группа лечения J-B). Зачисление в когорту J будет рандомизированным в соответствии с нестратифицированным переставленным блочным дизайном после процесса проверки приемлемости Спонсором. Субъекты в группе лечения J-B могут получать более низкую дозу Соединения 1, чем MTD/RD только Соединения 1, если профиль польза/безопасности более низкого уровня дозы Соединения 1 оказывается более благоприятным для этой популяции.

[00782] Оценка монотерапии Соединением 1

[00783] Стадия повышения дозы

[00784] Для стадии увеличения дозы Соединения 1 в качестве единственного агента стандартный дизайн исследования «3+3» будет использоваться для определения MTD/RD и/или максимальной введенной дозы (MAD, maximum administered dose) Соединения 1.

Субъектов будут добавлять в когорты повышения дозы для изучения безопасности от 3 до 6 субъектов.

[00785] Субъекты, включенные в начальные когорты повышения дозы, получали Соединение 1 в виде состава порошка во флаконе (PIB). В соответствии с поправкой 4 к протоколу все субъекты, которые ранее были включены в когорты PIB, либо перешли на безопасную дозу Соединения 1 в форме таблеток, либо прекратили прием Соединения 1. Все дальнейшие когорты будут использовать таблетированную форму.

[00786] В когортах, получавших однокомпонентное Соединение 1 с повышением дозы, исследуемое лекарственное средство будет вводиться qd в течение первых 28 дней, что включает в себя период оценки ограничивающей дозу токсичности (DLT, Dose-Limiting Toxicity). В конце 28-дневного периода DLT Комиссия по анализу когорт рассмотрит все доступные данные по безопасности и ФК для когорт, содержащих не менее 3 субъектов, и эскалация дозы для следующей когорты может быть продолжена, если 0 из 3 субъектов или ≤ 1 из 6 субъектов испытывают DLT (как определено ниже). Повышение дозы для следующей когорты не будет превышать удвоение дозы Соединения 1; тем не менее, Комиссия по анализу когорт может принять решение об повышении менее чем в два раза между когортами на основе оценки безопасности и результатов ФК в текущей и предыдущей когортах.

[00787] Повышение дозы может продолжаться до тех пор, пока не будет достигнута MAD (т.е. ≥ 2 из 3-6 субъектов в когорте при уровне дозы испытают DLT в первые 28 дней), или проверка Комиссией по анализу когорт накопленных данных по безопасности и ФК может указывать на то, что не должно происходить повышения дозы или должна быть оценена более низкая доза Соединения 1. Правила принятия решения о повышении дозы для когорт с одним агентом представлены в таблице ниже.

[00788] Правила принятия решения о повышении дозы для монотерапии

Количество субъектов с DLT (дни 1-28) в текущей когорте	Правило принятия решения о повышении дозы
0 из 3	Переведите 3 субъектов на следующий более высокий уровень дозы.
1 из 3	Переведите еще 3 субъектов на текущий уровень дозы.
1 из 6	Переведите 3 субъектов на следующий более высокий уровень дозы.
≥ 2 из 3	Повышение дозы будет остановлено. Этот уровень дозы будет объявлен MAD. Дополнительные уровни дозы могут быть оценены между MAD и предыдущим уровнем дозы перед MAD (см. строку «2 из 6» ниже):
≥ 2 из 6	Этот уровень дозы будет объявлен MAD.

Если только 3 субъекта получали лечение на предыдущем уровне дозы, то дополнительные 3 субъекта будут включены в этот предыдущий уровень дозы (т.е. на одну когорту ниже, чем MAD). Если менее трети от общего числа субъектов при этом более низком уровне дозы имеют DLT, то можно исследовать уровни доз между ним и MAD.

Если 6 субъектов уже получали лечение на предыдущем уровне дозы (т.е. на одну когорту ниже, чем MAD) и наблюдалось только 0 или 1 случай DLT, то можно исследовать уровни доз между ним и уровнем дозы MAD.

Если Комиссия по анализу когорт решит, что следует исследовать уровень дозы между предыдущим уровнем дозы (т.е. на одну когорту ниже, чем MAD) и MAD, то следующая когорта может набираться с дозой, которая находится между ним и уровнем MAD.

DLT, дозолIMITирующая токсичность; MAD, максимальная введенная доза.

Дополнительные 12 субъектов могут быть добавлены при любом оцениваемом уровне дозы (всего до 18 субъектов), если Комиссия по анализу когорт придет к выводу, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности.

[00789] *Идентификация MTD и/или RD:*

[00790] После определения MAD Соединения 1 в качестве монотерапии когорты со следующим более низким уровнем дозы будет идентифицирована как MTD, если только CRC не сочтет, что для оценки следует увеличить более низкую дозу. При определении MTD следует также учитывать скорость, тяжесть и характер кумулятивной токсичности, в частности токсичности для органов-мишеней (например, сердечной, почечной, печеночной, центральной нервной системы), наблюдаемой после периода оценки DLT при всех уровнях доз. MTD для Соединения 1 в качестве монотерапии будет основываться на 6-12 субъектах в когорте и будет определяться как наивысший оцениваемый уровень дозы, при котором не более 1 из 6 субъектов испытывает DLT в течение периода оценки DLT. Однако возможно, что MAD и MTD не могут быть достигнуты в этом исследовании на основании DLT и других данных по безопасности. Если MTD не может быть установлен на основе этих данных по безопасности, данные о ФК и биомаркерах могут быть рассмотрены в отношении установления RD для последующего использования на стадии расширения когорты.

[00791] До установления MTD/RD CRC может разрешить повышение дозы для отдельного субъекта до наивысшего безопасного уровня дозы Соединения 1 (т.е. оценка DLT была завершена как минимум для 3 субъектов), если субъект получал 8 недель исследуемого лечения и не испытывал неприемлемых побочных эффектов по оценке исследователя. Субъекты, которым разрешено повышать дозу, не будут участвовать в

оценке DLT при такой более высокой дозе. После того, как CRC определила MTD/RD уровень, активные субъекты в когортах с более низким уровнем дозы могут быть переведены на MTD/RD уровень, если их текущий уровень дозы хорошо переносится.

[00792] *Когорты биомаркеров (монотерапия)*

[00793] Для того чтобы понять механизм действия Соединения 1, отдельные когорты биомаркеров будут включать субъектов, которые предоставят образцы биопсии опухоли и кожи во время лечения Соединением 1 в качестве монотерапии. Как только уровень дозы для монотерапии таблетированным составом на стадии повышения дозы будет определен CRC как безопасный, может быть открыта когорта биомаркеров из 1-2 субъектов с тем же уровнем дозы (1 уровень дозы ниже, чем текущая регистрирующая доза или на уровне дозы MTD). Образцы биопсии для анализа будут взяты по меньшей мере у 1-2 субъектов, получавших Соединение 1 в качестве единственного агента на уровне RD. Данные по безопасности, полученные из когорт биомаркеров, будут включены в кумулятивный обзор данных для повышения дозы и определение MTD/RD CRC для монотерапии Соединением 1. Субъекты в когортах биомаркеров, получающих монотерапию Соединением 1, будут следовать оценке исследования и графику посещений, как и для субъектов на стадии повышения дозы.

[00794] *Визиты исследования:*

[00795] Субъекты, находящиеся на стадии повышения дозы, будут посещать клинику для оценки исследования в течение следующих периодов исследования:

Период до лечения (скрининг): Субъекты получают согласие и проходят скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период оценки DLT (дни 1-28): Дозолимитирующая токсичность будет определяться CRC после рассмотрения всех имеющихся данных и определена выше.

Период вымывания (дни 29-35 включительно): будет период вымывания (без введения исследуемого препарата) для субъектов, получающих монотерапию, для определения периода полувыведения Соединения 1 в стационарном состоянии (когорты повышения дозы).

Период продления лечения (с 36-го дня до 12 месяцев или еще на 12 месяцев по согласованию со Спонсором): Субъектов будут лечить и контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1 в общей сложности до 12 месяцев и еще 12 месяцев с согласия Спонсора. Лечение монотерапией может продолжаться после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск.

Период лечения:

Контрольный визит после лечения (FU-1; 30+14 дней после принятия решения о

прекращении исследуемого лечения): Контрольный визит для изучения безопасности после лечения будут осуществлять через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения (определяемой как более поздняя из даты принятия решения о полном прекращении исследуемого лечения или даты приема последней дозы исследуемого препарата), за исключением случаев, когда связанные АЕ, приведшие к прекращению исследуемого лечения, связанные SAE или DLT (независимо от причинно-следственной связи) продолжаются, и в этом случае событие будет отслеживаться до разрешения или необратимости.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (\pm 14 дней) после FU-1): после контрольного визита после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться на предмет выживания и получения непротокольной противоопухолевой терапии (NPACT, nonprotocol anticancer therapy). Исследователь (или назначенное им лицо) будет вступать в контакт с субъектом каждые 12 недель после контрольных визитов после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, субъект не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

[00796] **Стадия расширения когорты**

[00797] После определения MTD/RD однокомпонентной терапии Соединением 1 на этапе повышения дозы, может быть начата стадия исследования расширения когорт для одного агента. На стадии расширения когорты будут дополнительно изучены безопасность, переносимость и предварительная эффективность Соединения 1 в качестве монотерапии в когортах, специфичных для опухолей. Субъектов в группах расширения когорты будут лечить при MTD Соединения 1 в таблетированной форме, если только накопленные данные по безопасности и ФК не указывают на необходимость оценки более низкой дозы (RD). Безопасность и эффективность монотерапии Соединением 1 будут оцениваться в расширенной когорте пациентов с прогрессирующим ссRCC. Спонсор может принять решение об открытии трех дополнительных когорт расширения с одним агентом для субъектов с пссRCC, HR+ BC и mCRPC.

[00798] Субъекты, зачисленные в расширенные когорты только с Соединением 1, будут следовать графику оценок, указанному ниже:

Когорта	Субъекты (N)	Лечение
Когорта А: ссRCC	32	Соединение 1
Когорта В: пссRCC	32	Соединение 1
Когорта С: HR+ BC	43	Соединение 1
Когорта D: mCRPC	39	Соединение 1
Когорта H (лечебная группа H-B): CRC	40	Соединение 1
Когорта J (лечебная группа J-B): UC (рефрактерная к ICI)	29	Соединение 1

[00799] *Визиты исследования:*

[00800] Курс лечения каждого субъекта в расширенных когортах будет состоять из следующих периодов:

Период до лечения: Субъекты получают согласие и проходят скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период лечения: Субъектов будут лечить и контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1 в общей сложности до 12 месяцев и еще 12 месяцев с согласия Спонсора.

Период после лечения:

Контрольный визит после лечения (FU-1; 30+14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): Контрольный визит для изучения безопасности после лечения будут осуществлять через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения (определяемой как более поздняя из даты принятия решения о полном прекращении исследуемого лечения или даты приема последней дозы исследуемого препарата), за исключением случаев, когда связанные АЕ, приведшие к прекращению исследуемого лечения, связанные SAE или DLT (независимо от причинно-следственной связи) продолжаются, и в этом случае событие будет отслеживаться до разрешения или необратимости.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (\pm 14 дней) после FU-1): после контрольного визита после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться на предмет выживания и NРАСТ. Исследователь (или назначенное им лицо) будет вступать в контакт с субъектом каждые 12 недель после контрольных визитов после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, субъект не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

[00801] Комбинированная терапия Соединением 1+атезолизумабом

[00802] Стадия повышения дозы

[00803] На стадии повышения дозы с оценкой Соединения 1 в комбинации с атезолизумабом будет использоваться дизайн исследования «скользящая шестерка» (Skolnik et al 2008) для определения MTD/RD для комбинированной терапии. Субъекты будут получать Соединение 1 (таблетированный состав), вводимое перорально один раз в день (qd) в комбинации с атезолизумабом, вводимым внутривенно (в/в) один раз каждые 3 недели (q3w), начиная с 1-го дня. Повышение дозы для комбинированной терапии может быть начато параллельно с повышением дозы для единственного агента до достижения MTD для монотерапии Соединением 1 при следующих условиях:

При повышении дозы для комбинированной терапии будет использоваться доза Соединения 1, которая признана CRC безопасной для монотерапии Соединением 1

Более высокий уровень дозы Соединения 1 в комбинированной терапии может быть оценен только после того, как текущий уровень дозы комбинированной терапии Соединения 1 будет признан безопасным CRC

Повышение дозы для комбинированной терапии не может превышать удвоение максимальной дозы Соединения 1, которая считается безопасной для комбинированной терапии, и не может превышать MTD/RD для монотерапии Соединением 1

[00804] Для схемы «скользящая шестерка» до 6 субъектов могут быть одновременно включены в когорту с одинаковым уровнем дозы. Кроме того, до установления MTD/RD, Комиссия по анализу когорт может разрешить включить до 12 дополнительных субъектов (всего 18) для любого уровня дозы, если будет установлено, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности или ФК. Для когорты с этим уровнем дозы, состоящих по меньшей мере из 3 субъектов, CRC проанализирует данные, чтобы определить повышение дозы, когда субъект(ы) завершат 21-дневный период DLT. Решения о включении нового субъекта в текущую, следующую наивысшую или следующую наименьшую дозу Соединения 1 принимаются на основании имеющихся данных о безопасности на момент включения нового субъекта (см. Правила принятия решений для комбинированной терапии с повышением дозы ниже). Снижение дозы происходит, если $\geq 2/2$, $\geq 2/3$, $\geq 2/4$, $\geq 2/5$, или $\geq 2/6$ субъектов испытывают DLT, и повышение дозы до следующего уровня дозы происходит, если 3/3, 4/4, 5/5, 5/6 или 6/6 субъектов не испытывают DLT; в противном случае регистрируют следующего субъекта на том же уровне дозы, всего до 6 субъектов. Если 6 субъектов были включены в текущую дозу, приостанавливают регистрацию до тех пор, пока по меньшей мере 5 из этих 6 субъектов не завершат первый цикл без DLT.

[00805] Повышение дозы Соединения 1 в когортах комбинаций будет продолжаться до тех пор, пока MTD/RD был достигнут уровень для отдельного агента Соединения 1, или снижение дозы должно происходить от уровня дозы в соответствии с правилами принятия решения о повышении дозы для комбинированных когорт (ниже). Если должно происходить снижение дозы, максимально достигнутый уровень дозы Соединения 1 при комбинированной терапии будет считаться MAD. CRC также рассмотрит накопленные данные по безопасности и ФК, чтобы установить MTD/RD для Соединения 1 в комбинированной терапии.

[00806] Правила принятия решения для когорт с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом с повышением дозы

	Данные DLT			Уровень дозы для регистрации следующего субъекта	
	Количество субъектов с DLT	Количество субъектов без DLT	Количество субъектов с ожидающими ми обработки данными	MTD не превышена	MTD превышена
Количество зарегистрированных субъектов					

2	0, 1	Любое	Любое	d	
2	2	0	0	d-1	
3	0	0, 1, 2	3, 2, 1	d	
3	0	3	0	d+1	
3	1	0, 1	2, 1	d	
3	1	2	0	d	
3	≥ 2	Любое	Любое	d-1	
4	0	0, 1, 2	4, 3, 2	d	d
4	0	3	1	d	d
4	0	4	0	d+1	d
4	1	0, 1	3, 2	d	d
4	1	2	1	d	d
4	1	3	1	d	d
4	≥ 2	Любое	Любое	d-1	d-1
5	0	0, 1, 2	5, 4, 3	d	d
5	0	3, 4	2, 1	d	d
5	0	5	0	d+1	d
5	1	0, 1	4, 3	d	d
5	1	2	2	d	d
5	1	3, 4	1, 0	d	d
5	≥ 2	Любое	Любое	d-1	d-1
6	0	0, 1, 2	6, 5, 4	Приостанови ть	Приостанови ть
6	0	3, 4	3, 2	Приостанови ть	Приостанови ть
6	0	5, 6	1, 0	d+1	MTD
6	1	0, 1	5, 4	Приостанови ть	Приостанови ть
6	1	2	3	Приостанови ть	Приостанови ть

6	1	3, 4	2, 1	Приостановить	Приостановить
6	1	5	0	d+1	MTD
6	≥ 2	Любое	Любое	d-1	d-1

d , текущий уровень дозы зарегистрированных субъектов ($d + 1$, следующий более высокий уровень дозы; $d-1$, следующий более низкий уровень дозы); DLT, дозолимитирующая токсичность; MTD, максимально переносимая доза.

Приостановить означает, что регистрацию останавливают до тех пор, пока ни у кого из субъектов не останется ожидающих обработки данных.

Таблица адаптирована из Skolnik et al 2008.

[00807] *Идентификация MTD и/или RD (комбинированная терапия Соединением 1 + + атезолизумабом)*

[00808] При определении MTD Соединения 1 в комбинированной терапии следует также учитывать скорость, тяжесть и характер кумулятивной токсичности, в частности токсичности для органов-мишеней (например, сердца, почек, печени, центральной нервной системы), наблюдаемой после периода оценки DLT при всех уровнях дозы. MTD для Соединения 1 в комбинированной терапии будет основываться на 6 субъектах в когорте и будет определяться как наивысший оцениваемый уровень дозы, при котором не более 1 из 6 субъектов испытывает DLT в течение периода оценки DLT. Возможно, что MTD/RD для монотерапии Соединение 1 может быть недоступно для комбинированной терапии; таким образом, на основе обзора имеющихся данных исследования CRC может рекомендовать отдельную MTD/RD Соединения 1 в комбинации с атезолизумабом для комбинированной терапии на стадии расширения когорты. После того, как CRC определила уровень MTD/RD для комбинированной терапии, активные субъекты в когортах с более низким уровнем дозы могут быть переведены на уровень дозы MTD/RD, если их текущий уровень дозы хорошо переносится.

[00809] *Визиты исследования:*

[00810] Субъекты, находящиеся на стадии повышения дозы, будут посещать клинику для оценки исследования в течение следующих периодов исследования:

Период до лечения (скрининг): Субъекты получают согласие и проходят скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период оценки DLT (дни 1-21): Дозолимитирующая токсичность будет определяться CRC после рассмотрения всех имеющихся данных и как определено выше.

Период продления лечения (с 22-го дня до 12 месяцев или еще на 12 месяцев по согласованию со спонсором): Субъектов будут лечить и контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1 в общей сложности до 12 месяцев и еще 12

месяцев с согласия спонсора.

Лечение комбинированной терапией может продолжаться после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск. Клиническая оценка должна использоваться для разрешения лечения после рентгенологического прогрессирования. Субъекты с клинически значимым ухудшением симптомов во время рентгенологического прогрессирования могут быть непригодны для дальнейшего лечения. Следует принимать во внимание возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа: при ICI сообщалось о смешанных ответах с уменьшением и увеличением размеров опухолевых поражений в один и тот же момент времени визуализации или появлении новых поражений до достижения рентгенологического ответа.

Период лечения:

Первый контрольный визит после лечения (FU-1; 30+14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): Первый контрольный визит по безопасности после лечения осуществляется через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения (определяемой как более поздняя из даты принятия решения о полном прекращении исследуемого лечения или даты приема последней дозы исследуемого препарата), за исключением связанных АЕ, приведших к прекращению исследуемого лечения, связанных с SAE или DLT (независимо от причинно-следственной связи) продолжается, и в этом случае событие будет отслеживаться до разрешения или необратимости.

Второй контрольный визит после лечения (FU-2; через 100 ± 14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): Второй контрольный визит по безопасности после лечения будет проведен через 100 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения, за исключением случаев, когда связанное АЕ, ведущее к прекращению исследуемого лечения, связанное SAE или DLT (независимо от причинно-следственной связи) продолжается, и в этом случае событие будет наблюдаться до разрешения или необратимости.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (± 14 дней) после FU-2): после контрольного визита после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться на предмет выживания и получения NРАСТ. Исследователь (или назначенное им лицо) будет вступать в контакт с субъектом каждые 12 недель после контрольных визитов после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, субъект не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

[00811] Оценки безопасности для субъектов, получающих комбинированную терапию, будут проводиться во время визитов по безопасности исследования (SSV) по крайней мере каждые 3 недели (т.е. с интервалом не более 3 недель) независимо от того, планируется ли инфузия атезолизумаба или нет. Дополнительные посещения исследования

могут потребоваться для визуализации, ФК, иммуногенности и оценок биомаркеров между SSV.

[00812] Стадия расширения когорты

[00813] Стадия расширения когорты начнется после установления MTD или RD для Соединения 1 в комбинации с атезолизумабом. На этой стадии будут дополнительно изучены безопасность, переносимость и предварительная эффективность комбинированной терапии в 4 опухолеспецифических расширенных когортах: пссRCC, HR+BC, mCRPC и CRC. В когорте CRC субъекты будут рандомизированы 1:1 либо для приема Соединения 1 в качестве монотерапии, либо в комбинации с атезолизумабом (зачисление в эту когорту будет рандомизировано в соответствии с нестратифицированным пермутируемым блочным дизайном после рассмотрения Спонсором приемлемости). Спонсор может принять решение об открытии дополнительной расширенной когорты по каждому опухолевому показанию с более низким уровнем дозы, чем MTD или RD.

[00814] Субъекты, участвующие в стадии расширения группы с Соединением 1+атезолизумаб, будут следовать графику оценок, указанному ниже:

Когорта	Субъекты (N)	Лечение
Когорта E: пссRCC	21	Соединение 1+атезолизумаб
Когорта F: HR+ BC	39	Соединение 1+атезолизумаб
Когорта G: mCRPC	26	Соединение 1+атезолизумаб
Когорта H (лечебная группа H-A): CRC	40	Соединение 1+атезолизумаб
Когорта H (лечебная группа H-B): CRC	40	Соединение 1

[00815] Когорты биомаркеров

[00816] Для каждой опухолеспецифической расширенной когорты будут зарегистрированы дополнительные биомаркерные когорты с 1-3 субъектами для каждого типа опухоли. Субъекты, включенные в биомаркерные когорты, будут предоставлять образцы биопсии опухоли и кожи во время лечения Соединением 1 в комбинации с атезолизумабом. Когорты биомаркеров не учитываются при расчете оптимального двухстадийного плана Саймона. Данные по безопасности, полученные из когорт биомаркеров, будут включены в кумулятивный обзор данных комбинированной терапии. Субъекты в биомаркерных когортах, получающих комбинированную терапию, будут следовать тем же оценкам исследования и графику посещений, что и субъекты на стадии расширения когорты.

[00817] Визиты исследования:

[00818] Курс лечения каждого субъекта в расширенных когортах будет состоять из следующих периодов:

Период до лечения: Субъекты получают согласие и проходят скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период лечения: Субъектов будут лечить и контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1 в общей сложности до 12 месяцев и еще 12 месяцев с согласия Спонсора.

Лечение комбинированной терапией может продолжаться после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск. Клиническая оценка должна использоваться для разрешения лечения после рентгенологического прогрессирования. Субъекты с клинически значимым ухудшением симптомов во время рентгенологического прогрессирования могут быть непригодны для дальнейшего лечения. Следует принимать во внимание возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа: при ICI сообщалось о смешанных ответах с уменьшением и увеличением размеров опухолевых поражений в один и тот же момент времени визуализации или о появлении новых поражений до достижения рентгенологического ответа.

Период после лечения:

Первый контрольный визит после лечения (FU-1; 30+14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): Первый контрольный визит по безопасности после лечения осуществляется через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения (определяемой как более поздняя из даты принятия решения о полном прекращении исследуемого лечения или даты приема последней дозы исследуемого препарата), за исключением связанных АЕ, приведших к прекращению исследуемого лечения, связанных серьезных нежелательных явлениях (SAE) или DLT (независимо от причинно-следственной связи) продолжается, и в этом случае событие будет отслеживаться до разрешения или необратимости.

Второй контрольный визит после лечения (FU-2; через 100 ± 14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): Второй контрольный визит по безопасности после лечения будет проведен через 100 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения, за исключением случаев, когда связанное АЕ, ведущее к прекращению исследуемого лечения, связанное серьезное нежелательное явление (SAE) или DLT (независимо от причинно-следственной связи) продолжается, и в этом случае событие будет наблюдаться до разрешения или необратимости.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (± 14 дней) после FU-2): после контрольного визита после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться

на предмет выживания и получения NРАСТ. Исследователь (или назначенное им лицо) будет вступать в контакт с субъектом каждые 12 недель после контрольных визитов после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, субъект не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

[00819] Оценки безопасности для субъектов, получающих комбинированную терапию, будут проводиться во время визитов по безопасности исследования (SSV) по меньшей мере каждые 3 недели (т.е. с интервалом не более 3 недель) независимо от того, планируется ли инфузия атезолизумаба или нет. Дополнительные посещения исследования могут потребоваться для визуализации, фармакокинетики, иммуногенности и оценок биомаркеров между SSV.

[00820] КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СОЕДИНЕНИЕМ 1+АВЕЛУМАБОМ

[00821] Стадия повышения дозы

[00822] На этапе повышения дозы субъекты с прогрессирующими солидными опухолями будут получать лечение Соединением 1 в комбинации с авелумабом в оцениваемых трех когортах с повышением дозы с использованием схемы «скользящая шестерка».

[00823] Кроме того, до установления MTD/RD, Комиссия по анализу когорт может разрешить включить до 12 дополнительных субъектов (всего 18) для любого уровня дозы, если будет установлено, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности или фармакокинетики

[00824] Уровень начальной дозы Соединения 1 для когорты пациентов, получающих комбинированное повышение дозы с авелумабом, будет представлять собой дозу Соединения 1, которая была признана безопасной Комиссией по анализу когорт во время оценки повышения дозы монотерапии Соединением 1. Кроме того, Комиссия по анализу когорт рассмотрит имеющиеся данные о безопасности комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом на стадии повышения дозы при определении начальной дозы Соединения 1, вводимой в комбинации с авелумабом.

[00825] После выявления MTD или RD для комбинированной терапии Соединением 1 с авелумабом безопасность и эффективность комбинированной терапии будут дополнительно оцениваться в трех расширенных когортах UC (стадия расширения): когорта I (поддерживающая терапия, приблизительно 50 субъектов), когорта J (ICI-рефрактерная, рандомизированная когорта с двумя лечебными группами по 29 субъектов в каждой; J-A и J-B) и когорта K (платинорезистентная, приблизительно 30 субъектов). В ICI-рефрактерной когорте субъекты будут рандомизированы 1:1 либо для приема Соединения 1 в качестве монотерапии, либо в комбинации с авелумабом (зачисление в эту когорту будет рандомизировано в соответствии с нестратифицированным пермутируемым блочным дизайном после рассмотрения спонсором приемлемости). Кроме того, Руководящий комитет (SC) исследования может принять решение об оценке специфических расширенных когорт при более низком уровне дозы, чем MTD или RD, чтобы установить более благоприятный профиль риск/польза. Когорты биомаркеров могут быть открыты по

усмотрению Спонсора для регистрации параллельно с расширенными когортами, включающими от 2 до 3 субъектов для каждой расширенной когорты с использованием того же уровня дозы комбинированной терапии. Когорты биомаркеров не дают вклад в оптимальный двухстадийный дизайн Саймона.

Правила принятия решения о повышении дозы для комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом

Количество зарегистрированных субъектов	Данные DLT			Уровень дозы для регистрации следующего субъекта	
	Количество субъектов с DLT	Количество субъектов без DLT	Количество субъектов с ожидающими обработки данными	MTD не превышена	MTD превышена
2	0, 1	Любое	Любое	d	
2	2	0	0	$d-1$	
3	0	0, 1, 2	3, 2, 1	d	
3	0	3	0	$d+1$	
3	1	0, 1	2, 1	d	
3	1	2	0	d	
3	≥ 2	Любое	Любое	$d-1$	
4	0	0, 1, 2	4, 3, 2	d	d
4	0	3	1	d	d
4	0	4	0	$d+1$	d
4	1	0, 1	3, 2	d	d
4	1	2	1	d	d
4	1	3	1	d	d
4	≥ 2	Любое	Любое	$d-1$	$d-1$
5	0	0, 1, 2	5, 4, 3	d	d
5	0	3, 4	2, 1	d	d
5	0	5	0	$d+1$	d

5	1	0, 1	4, 3	d	d
5	1	2	2	d	d
5	1	3, 4	1, 0	d	d
5	≥ 2	Любое	Любое	$d-1$	$d-1$
6	0	0, 1, 2	6, 5, 4	Приостановить	Приостановить
6	0	3, 4	3, 2	Приостановить	Приостановить
6	0	5, 6	1, 0	$d+1$	MTD
6	1	0, 1	5, 4	Приостановить	Приостановить
6	1	2	3	Приостановить	Приостановить
6	1	3, 4	2, 1	Приостановить	Приостановить
6	1	5	0	$d+1$	MTD
6	≥ 2	Любое	Любое	$d-1$	$d-1$

d , текущий уровень дозы зарегистрированных субъектов ($d + 1$, следующий более высокий уровень дозы; $d-1$, следующий более низкий уровень дозы); DLT, дозолимитирующая токсичность; MTD, максимально переносимая доза.

Приостановить означает, что регистрацию останавливают до тех пор, пока ни у кого из субъектов не останется ожидающих обработки данных.

Таблица адаптирована из Skolnik et al 2008.

[00826] Идентификация MTD и/или RD (Комбинированная терапия Соединением 1+авелумабом):

[00827] При определении MTD Соединения 1 в комбинированной терапии, следует также учитывать скорость, тяжесть и характер впоследствии возникающей токсичности, а также токсичности для органов-мишеней (например, сердечной, почечной, печеночной, центральной нервной системы), наблюдаемой после периода оценки DLT при всех уровнях доз. MTD для Соединения 1 для комбинированной терапии будет основываться на 6-18 субъектах в когорте и будет определяться как наивысший оцениваемый уровень дозы, при котором не более 1 из 6 субъектов испытывает DLT в течение периода оценки DLT. Возможно, что MTD/RD для монотерапии Соединение 1 может быть недоступно для комбинированной терапии; таким образом, на основе обзора имеющихся данных исследования Комиссия по анализу когорт может рекомендовать отдельный MTD/RD

Соединения 1 в комбинации с авелумабом для комбинированной терапии на стадии расширения когорты. После того, как Комиссия по анализу когорт определила уровень MTD/RD, активные субъекты в когортах с более низким уровнем дозы могут быть переведены на уровень MTD/RD, если их текущий уровень дозы хорошо переносится.

[00828] Визиты исследования:

[00829] Субъекты, находящиеся на стадии повышения дозы, будут посещать клинику для оценки исследования в течение следующих периодов исследования:

Период до лечения (скрининг): Субъекты получают согласие и проходят скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период оценки DLT (дни 1-21): Дозолимитирующая токсичность будет определяться Комиссией по анализу когорт после рассмотрения всех имеющихся данных и как определено выше.

Период продления лечения (с 22-го дня до 12 месяцев или еще на 12 месяцев по согласованию со Спонсором): Субъектов будут лечить и контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1 в общей сложности до 12 месяцев и еще 12 месяцев с согласия Спонсора.

Лечение комбинированной терапией может продолжаться после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск. Клиническая оценка должна использоваться для разрешения лечения после рентгенологического прогрессирования. Субъекты с клинически значимым ухудшением симптомов во время рентгенологического прогрессирования могут быть непригодны для дальнейшего лечения. Следует принимать во внимание возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа: при ICI сообщалось о смешанных ответах с уменьшением и увеличением размеров опухолевых поражений в один и тот же момент времени визуализации или о появлении новых поражений до достижения рентгенологического ответа.

Период после лечения:

Первый контрольный визит после лечения (FU-1; 30+14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): первое посещение после лечения для контроля безопасности произойдет через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения (определяется как более поздняя из дат: решение о окончательном прекращении исследуемого лечения или дата приема последней дозы исследуемого препарата).

Второй контрольный телефонный звонок после лечения (FU-2; 100+14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): второй телефонный звонок после лечения произойдет через 100 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении

исследуемого лечения. Если связанное АЕ, ведущее к прекращению исследуемого лечения, АЕSI, связанное SAE или DLT (независимо от причинно-следственной связи) продолжается, за ним будут наблюдать до разрешения или необратимости.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (\pm 14 дней) после FU-2): после контрольных визитов после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться на предмет выживания и получения NРАСТ. Исследователь (или назначенное им лицо) будет контактировать с субъектом каждые 12 недель после контрольных визитов после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, он не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

[00830] Оценки безопасности для субъектов, получающих комбинированную терапию, будут проводиться во время визитов по безопасности исследования (SSV, Study Safety Visit) по крайней мере каждые 2 недели (т.е. с интервалом не более 2 недель) независимо от того, планируется ли инфузия авелумаба или нет. Дополнительные посещения исследования могут потребоваться для визуализации, фармакокинетики, иммуногенности и оценок биомаркеров между SSV.

[00831] Стадия расширения когорты

[00832] Стадия расширения когорты начнется после установления MTD или RD для Соединения 1 в комбинации с авелумабом. На этом этапе будут дополнительно изучены безопасность, переносимость и предварительная эффективность комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом в трех когортах пациентов с распространенным UC:

Когорта I: Субъекты будут получать Соединение 1 в комбинации с авелумабом в качестве поддерживающей терапии после первой линии двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины. Зачисление в эту когорту должно происходить не ранее, чем через 4 недели, но не более чем через 10 недель после даты введения последней дозы двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины первой линии. Субъекты начнут прием исследуемого препарата (день 1) в течение 3 дней после регистрации.

Когорта J: Субъекты, у которых наблюдалось прогрессирование после предшествующей терапии ICI, будут рандомизированы (1:1) для получения либо Соединения 1 в комбинации с авелумабом (группа лечения J-A), либо только Соединения 1 (группа лечения J-B).

Примечание: Субъекты в группе лечения J-B могут получать более низкую дозу Соединения 1, чем MTD/RD только Соединения 1, если профиль польза/безопасности более низкого уровня дозы Соединения 1 оказывается более благоприятным для этой популяции.

Когорта K: Субъекты с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии на основе препаратов платины будут получать Соединение 1 в комбинации с авелумабом.

[00833] Спонсор может принять решение об открытии дополнительной расширенной когорты по каждому опухолевому показанию с более низким уровнем дозы, чем MTD или RD.

[00834] Субъекты, зарегистрированные на стадию расширения когорты с

Соединением 1+атезолизумабом, будут следовать графику оценок, указанному ниже:

Когорта	Субъекты (N)	Лечение
Когорта I: UC (поддерживающая терапия)	50	Соединение 1+авелумаб
Когорта J (лечебная группа J-A): UC (рефрактерная к ICI)	29	Соединение 1+авелумаб
Когорта J (лечебная группа J-B): UC (рефрактерная к ICI)	29	Соединение 1
Когорта K: UC (рефрактерная к платине)	29	Соединение 1+авелумаб

[00835] Когорты биомаркеров

[00836] Для каждой расширенной когорты UC будут зарегистрированы дополнительные когорты биомаркеров с 2-3 субъектами для каждой из трех когорт (когорта I, когорта J [лечебные группы J-A и J-B] и когорта K). В когорте J от 2 до 3 субъектов будут включены как в группу лечения J-A, так и в группу лечения J-B. Субъекты, включенные в когорты биомаркеров, будут предоставлять образцы биопсии опухоли и кожи во время лечения Соединением 1 в комбинации с авелумабом. Субъекты в когорте J, группа лечения J-B (однокомпонентное Соединение 1), зарегистрированные в когорте биомаркеров, будут проходить те же оценки биомаркеров, что и субъекты, получающие комбинированную терапию Соединением 1+авелумабом. Когорты биомаркеров не учитываются при расчете оптимального двухстадийного плана Саймона. Данные по безопасности, полученные из когорт биомаркеров, будут включены в кумулятивный обзор данных комбинированной терапии. Субъекты в когортах биомаркеров, получающих комбинированную терапию, будут следовать тем же оценкам исследования и графику посещений, что и субъекты на стадии расширения когорты.

[00837] Визиты исследования:

[00838] Курс лечения каждого субъекта в расширенных когортах будет состоять из следующих периодов:

Период до лечения (скрининг): Субъекты получают согласие и проходят скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период лечения: Субъектов будут лечить и контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1 в общей сложности до 12 месяцев и еще 12 месяцев с согласия Спонсора.

Лечение комбинированной терапией может продолжаться после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск. Клиническая оценка должна использоваться для разрешения лечения после рентгенологического прогрессирования. Субъекты с клинически значимым ухудшением симптомов во время рентгенологического прогрессирования могут быть непригодны для дальнейшего лечения. Следует принимать во внимание возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа: при ICI сообщалось о смешанных ответах с уменьшением и увеличением размеров опухолевых поражений в один и тот же момент времени визуализации или появлении новых поражений до достижения рентгенологического ответа.

Период после лечения:

о Первый контрольный визит после лечения (FU-1; 30+14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): первое посещение после лечения для контроля безопасности произойдет через 30 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения (определяется как более поздняя из дат: решение об окончательном прекращении исследуемого лечения или дата приема последней дозы исследуемого препарата).

Второй контрольный телефонный звонок после лечения (FU-2; через 100+14 дней после принятия решения о прекращении исследуемого лечения): будет проведен второй контрольный телефонный звонок после лечения через 100 (+14) дней после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения, за исключением случаев, когда связанное АЕ, ведущее к прекращению исследуемого лечения, AESI или связанное SAE продолжается, и в этом случае событие будет наблюдаться до разрешения или необратимости.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (\pm 14 дней) после FU-2): после контрольных визитов после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться на предмет выживания и получения NРАСТ. Исследователь (или назначенное им лицо) будет вступать в контакт с субъектом каждые 12 недель после контрольных визитов после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, субъект не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования.

[00839] Оценки безопасности для субъектов, получающих комбинированную терапию, будут проводиться во время визитов по безопасности исследования (SSV) по крайней мере каждые 2 недели (т.е. с интервалом не более 2 недель) независимо от того, планируется ли инфузия авелумаба или нет. Дополнительные посещения исследования могут потребоваться для визуализации, ФК, иммуногенности и оценок биомаркеров между SSV.

[00840] ОПРЕДЕЛЕНИЕ DLT (КОГОРТЫ С ОДНИМ АГЕНТОМ И КОМБИНАЦИЯМИ ICI)

[00841] Дозолимитирующая токсичность (DLT) будет определяться Комиссией по анализу когорт как для когорт с повышением дозы одного агента, так и комбинированной терапии после рассмотрения всех доступных данных по безопасности (нежелательные явления [AE], клинические лабораторные тесты и другие соответствующие клинические данные, предоставленные исследователем) и имеющиеся ФК данные для каждой когорты.

[00842] Субъекты должны получить $\geq 75\%$ от общей запланированной дозы Соединения 1 в течение периода оценки DLT, чтобы считаться подходящими для оценки DLT. Субъекты, которые не получили по крайней мере 75% от общей запланированной дозы Соединения 1 в течение периода оценки DLT по причинам, не связанным с безопасностью (например, отзыв согласия, несоблюдение режима, прогрессирование заболевания, логистические проблемы), могут быть заменены по решению Комиссии по анализу когорт.

[00843] Стадии повышения дозы Соединения 1 будут адаптированы путем мониторинга безопасности Соединения 1 и экспозиции в плазме как для когорт с одним агентом, так и для когорт с комбинированной терапией. Решение об открытии новой когорты с более высоким уровнем дозы требует, чтобы данные безопасности за период оценки DLT были получены и оценены по всем субъектам в когорте с текущим уровнем дозы. Кроме того, совокупные данные о безопасности от субъектов, включенных в когорты с более низкими уровнями доз (включая когорты биомаркеров), будут оцениваться на предмет потенциального возникновения клинически значимых АЕ и учитываться при принятии всех решений о повышении дозы. Критерии DLT будут оцениваться независимо для когорт монотерапии и комбинированной терапии. Период оценки DLT определяется как дни 1-28 для монотерапии и дни 1-21 для

[00844] комбинированной терапии.

[00845] Дозолимитирующая токсичность определяется как любое из следующих АЕ, возникающих при лечении, появляющихся в течение периода оценки DLT для Соединения 1 в качестве монотерапии:

Любое АЕ, возникающее при лечении, которое, по мнению Комиссии по анализу когорт, имеет потенциальное клиническое значение, так что дальнейшее увеличение дозы Соединения 1 может подвергнуть субъектов неприемлемому риску

Негематологическая токсичность: возникающие при лечении ? АЕ 3 степени

Следующие виды гематологической токсичности, возникающие при лечении:

— Тромбоцитопения 3 степени с клинически значимым кровотечением

— тромбоцитопения 4 степени

— Нейтропения 4 степени продолжительностью ≥ 4 дней

— Нейтропения ≥ 3 степени любой продолжительности с лихорадкой (однократная температура $\geq 38,3^\circ\text{C}$ [$101,0^\circ\text{F}$] или устойчивая температура $\geq 38,0^\circ\text{C}$ [$100,4^\circ\text{F}$] в течение ≥ 1 часа) или подтвержденная инфекция

— Анемия 4 степени

Невозможность принять $\geq 75\%$ от общей запланированной дозы Соединения 1 в

течение периода оценки DLT из-за возникшего во время лечения АЕ, ведущего к снижению дозы и/или прерыванию

Любое АЕ, возникшее в течение периода оценки DLT, которое приводит к постоянному прекращению приема Соединения 1

Для субъектов, получающих Соединение 1 в качестве комбинированной терапии с атезолизумабом или авелумабом, вышеперечисленное в дополнение к следующему определяется как DLT:

Любое связанное АЕ ≥ 3 степени, неожиданное по степени тяжести и/или продолжительности по сравнению с известными профилями безопасности Соединения 1 и атезолизумаба или авелумаба при использовании в качестве отдельных агентов, которое не может быть устранено путем изменения дозы (снижением или прерыванием) и адекватной поддерживающей терапией и требует постоянного прекращения приема Соединения 1 и/или атезолизумаба или авелумаба.

Любое АЕ, возникшее в течение периода оценки DLT, которое привело к постоянному прекращению приема Соединения 1 и/или атезолизумаба или авелумаба

Примечание: Предполагается, что АЕ связаны с исследуемым лекарственным средством. АЕ, которые не связаны с исследуемым лечением, но определенно связаны с другой причиной, не будут учитываться при определении DLT.

Следующие АЕ не будут считаться DLT:

Слабость 3 степени или длительная анорексия < 7 дней; тошнота 3 степени, рвота, обезвоживание или артериальная гипертензия продолжительностью ≤ 2 дней после соответствующих мер поддерживающей терапии

Единичные лабораторные значения, выходящие за пределы нормы и не имеющие клинической корреляции. Нормальные значения или исходный уровень степени должны быть зарегистрированы при повторном тестировании в течение 1 недели после значения, выходящего за пределы диапазона, без прямого вмешательства, направленного на коррекцию отклонения (например, замена электролитов при нарушении электролитного баланса)

АЕ, связанные с обострением опухоли (например, локальная боль, раздражение в местах опухоли)

Инфузионная реакция 3 степени, исчезающая в течение 6 часов после окончания инфузии и контролируемая медикаментозным лечением

[00846] УПРАВЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

[00847] Стадия повышения дозы

[00848] Исследуемое лечение, монотерапия Соединением 1 или комбинированная терапия с ICI будут приостановлены для субъектов, которые испытывают DLT, до тех пор, пока токсичность не исчезнет. Субъектам, выздоровевшим в течение 28 дней, по усмотрению исследователя и с согласия Спонсора будет разрешено возобновить прием Соединения 1 на один уровень дозы ниже дозы, которая привела к DLT. Лечение комбинированными агентами также может быть возобновлено для субъектов, получающих

комбинированную терапию, если DLT не соответствует другим критериям, требуемым протоколом для прекращения комбинированных агентов. Если уменьшенная доза Соединения 1 переносится, субъект может продолжать лечение в рамках исследования на этом уровне дозы.

[00849] После завершения периода оценки DLT субъектам, которые хорошо переносят лечение, будет разрешено продолжать получать исследуемое лечение в общей сложности до 12 месяцев и еще 12 месяцев с согласия Спонсора до тех пор, пока субъект продолжает испытать клиническую пользу, которая, по мнению исследователя, перевешивает риски.

[00850] Стадия повышения дозы и стадия расширения когорты

[00851] Исследуемое лечение должно быть прекращено из-за неприемлемой токсичности или если есть необходимость в последующем системном противоопухолевом лечении.

[00852] Разрешенные модификации исследуемого препарата для лечения АЕ включают снижение дозы или прерывание приема Соединения 1 и сохранение дозы атезолизумаба или авелумаба. После уведомления Спонсора субъектам в когортах комбинированной терапии может быть разрешено прекратить прием одного компонента исследуемого лечения для лечения АЕ, но продолжать получать другой компонент, если он считается безопасным, и исследователь считает, что субъект все еще получает пользу от исследуемого лечения. В когортах монотерапии прерывание лечения Соединением 1 для АЕ, связанных с лекарственным средством, разрешено на срок до 6 недель. В когортах комбинированной терапии перерыв в лечении связанных с приемом лекарственных средств АЕ любого из агентов комбинированной терапии допускается на срок до 12 недель. Более длительные перерывы в лечении могут быть разрешены как для когорт монотерапии, так и для комбинированной терапии после одобрения Спонсором, если это считается безопасным, и исследователь считает, что субъект все еще получает пользу от исследуемого лечения.

[00853] Субъектам, у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время монотерапии Соединением 1, не разрешается получать комбинированную терапию с атезолизумабом или авелумабом, поскольку клиническая польза от этой схемы еще не установлена.

[00854] КОНЕЦ ИССЛЕДОВАНИЯ

[00855] Окончание исследования определяется как более поздняя из двух дат: дата последнего визита или процедуры для последнего оставшегося субъекта или дата получения последней точки данных, необходимой для последующего наблюдения для последнего субъекта.

[00856] ЧИСЛО СУБЪЕКТОВ

[00857] Предполагаемое количество субъектов, включенных для оценки монотерапии Соединением 1, составляет приблизительно 269 субъектов: 40 субъектов в когортах с повышением дозы, 215 субъектов в когортах с расширением (уровень дозы

MTD/RD), 14 субъектов в когортах биомаркеров. Кроме того, до 18 субъектов (всего) могут быть зачислены для дальнейшей оценки безопасности монотерапии Соединением 1 при любом уровне дозы в когортах с повышением дозы.

[00858] Предполагаемое количество субъектов, включенных для оценки комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом, составляет приблизительно 288 субъектов: 24 субъекта в когортах повышения дозы, 126 субъектов в когортах расширения (уровень дозы MTD/RD), 12 субъектов в когортах биомаркеров (уровень дозы MTD/RD). Кроме того, до 12 дополнительных субъектов (всего 18) могут быть зарегистрированы для установления MTD/RD. Кроме того, до 126 субъектов могут быть зарегистрированы для дальнейшей оценки безопасности и эффективности комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом в более низкой дозе, чем MTD/RD для когорт расширения.

[00859] Предполагаемое количество субъектов, включенных для оценки комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом, составляет приблизительно 243 субъекта: приблизительно 18 субъектов в когортах повышения дозы, приблизительно 108 субъектов в когортах расширения (уровень дозы MTD/RD), и приблизительно 9 субъектов в когортах биомаркеров (уровень дозы MTD/RD). Кроме того, до 12 дополнительных субъектов (всего 18) могут быть зарегистрированы для установления MTD/RD. Кроме того, до 108 субъектов могут быть зарегистрированы для дальнейшей оценки безопасности и эффективности комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом в более низкой дозе, чем MTD/RD для когорт расширения.

[00860] Приблизительно в общей сложности 800 субъектов для исследования могут быть набраны примерно в 95 местах по всему миру.

[00861] Примечание. Размер выборки может быть увеличен до дополнительных 25%, если анализ накопленных данных показывает, что пандемия COVID-19 привела к увеличению числа случаев выбывания из исследования или несоблюдения требований до такой степени, что возможность адекватной оценки конечных точек исследования может отсутствовать.

Оценки регистрации для оценки дозы Соединения 1 в качестве единственного агента

Когорта	Тип опухоли	Состав Соединения 1/Доза а	Дизайн 3+3	Биомаркер
Стадия повышения дозы			(n~40) d	(n~10)
Когорта 1	Солидная опухоль	PIB/10 мг b, c	3	0
Когорта 2	Солидная опухоль	PIB/20 мг b, c	4	0

Когорта 3	Солидная опухоль	Таблетка/20 мг b, c	3	0
Когорта 4	Солидная опухоль	Таблетка/40 мг b, c	4	2
Когорта 5	Солидная опухоль	Таблетка/80 мг b, c	3	2
Когорта 6	Солидная опухоль	Таблетка/140 мг b, c	до 6	до 2
Когорта 7, ..., ~8	Солидная опухоль	Таблетка/TBD c	от 3 до 6	до 2
Стадия расширения когорты			Расширение (n=32 до 146)	
Когорта А	ccRCC	Таблетка/TBD мг e	32	
Когорта В	pccRCC	Таблетка/TBD мг e, f	32	
Когорта С	HR+ BC	Таблетка/TBD мг e, f	43	
Когорта D	mCRPC	Таблетка/TBD мг e, f	39	

ccRCC, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома; HR+ BC, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы; mCRPC, метастатический резистентный к кастрации рак предстательной железы; MTD, максимально переносимая доза; n, примерное количество субъектов; pccRCC, несветлоклеточный почечно-клеточный рак; PIB, порошок во флаконе; TBD, подлежит уточнению.

a PIB и таблетированная форма Соединения 1

b Назначенные уровни доз и зачисление на момент внесения поправки 4 к Протоколу

c Максимальное увеличение дозы на 100% для повышения дозы Соединения 1

d Повышение дозы оценивается примерно в 8 когортах. Кроме того, до 12 субъектов (всего 18) могут быть зарегистрированы для получения дополнительных данных о безопасности или ФК при любом уровне дозы.

e На уровне MTD или рекомендуемой дозы (RD) Соединения 1 для монотерапии

f Когорты будут инициированы по усмотрению Спонсора

Оценки регистрации для оценки комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом

Когорта	Тип опухоли	Доза атезолизумаба a	Доза Соединения 1 b	Дизайн «скользящей шестерки»
Стадия повышения дозы				(n=~24)

Когорта 1	Солидная опухоль	Стандартная доза	40 мг с	6	
Когорта 3, ..., ~4	Солидная опухоль	Стандартная доза	80 мг с	6	
Стадия расширения когорты				Расширение (n= ~126)	Биомаркер (n=~12)
Когорта E	nccRCC	Стандартная доза	TBD мг d, e	21	1-3
Когорта F	HR+ BC	Стандартная доза	TBD мг d, e	39	1-3
Когорта G	mCRPC	Стандартная доза	TBD мг d, e	26	1-3
Когорта H f	CRC	Группа H-A: Стандартная доза Группа H-B: нет	TBD мг d, e	40 на каждую лечебную группу	1-3 для каждой лечебной группы

CRC, колоректальный рак; HR+ BC, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы; в/в, внутривенно; mCRPC, метастатический резистентный к кастрации рак предстательной железы; MTD, максимально переносимая доза; n=примерное количество субъектов; nccRCC, несветлоклеточный почечно-клеточный рак; q3w, каждые 3 недели; RD, рекомендуемая доза; TBD, подлежит уточнению.

a Атезолизумаб 1200 мг каждые 3 недели в/в

b Таблеточный состав Соединения 1; максимальное увеличение дозы на 100% для повышения дозы Соединения 1

для установления MTD/RD.

d На уровне MTD или RD Соединения 1 для комбинированной терапии

e Кроме того, комбинированная терапия может быть изучена при более низком уровне дозы, чем MTD или RD, для дальнейшей оценки эффективности и безопасности

f Когорта H будет рандомизированной (1:1) на две лечебные группы (H-A: Соединение 1+атезолизумаб; H-B: Соединение 1 в качестве единственного агента)

Оценки регистрации для оценки комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом

Когорта	Тип опухоли	Доза авелумаба ^a	Доза Соединения 1 b	Дизайн «скользящей шестерки»
Стадия повышения дозы				(n=~18)
Когорта 1	Солидная	Стандартная доза	TBD мг	от 2 до 6

	опухоль				
Когорта 2	Солидная опухоль	Стандартная доза	TBD мг	от 2 до 6	
Когорта 3 и т. д. d	Солидная опухоль	Стандартная доза	TBD мг	от 2 до 6	
Стадия расширения когорты				Расширение (n= ~108)	Биомаркер (n=~12)
Когорта I	UC	Стандартная доза	TBD мг	50	2-3
Когорта J c	UC	Группа J-A: Стандартная доза Группа J-B: Нет	TBD мг	29 на каждую лечебную группу	2-3 на каждую лечебную группу
Когорта K	UC	Стандартная доза	TBD мг	29	2-3

TBD, подлежит определению

^a Авелумаб 800 мг каждые 2 недели в/в.

^b Начальные дозы Соединения 1 будут получены на основе оценки увеличения дозы для монотерапии Соединением 1 и комбинированной терапии атезолизумабом.

^c Когорта J будет рандомизированной (1:1) на две лечебные группы (J-A: Соединение 1+авелумаб; J-B: Соединение 1 в качестве единственного агента)

^dПовышение дозы оценивается примерно в 3 когортах. До 12 субъектов при любом уровне дозы могут быть включены для установления MTD/RD.

[00862] ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

[00863] Для того чтобы иметь право на участие в исследовании, субъект должен соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения. Спонсор не делает исключений из этих критериев приемлемости:

Критерии включения:

1. Цитологически или гистологически подтвержденная солидная опухоль, которая является неоперабельной, местно-распространенной, метастатической или рецидивирующей:

Стадии повышения дозы (монотерапия и комбинированная терапия):

а. Субъекты с нерезектабельной или метастатической солидной опухолью, для которых не существует продлевающих жизнь методов лечения, или доступные методы лечения являются непереносимыми или более неэффективными.

Стадии расширения когорты (монотерапия и комбинированная терапия):

Когорты с опухолями для стадий расширения для монотерапии и комбинированной терапии являются следующими:

Критерии включения	Тип опухоли	Лечение
1b	ccRCC	Соединение 1 (Когорта А)
1c	nccRCC	Соединение 1 (Когорта В) Соединение 1+атезолизумаб (Когорта Е)
1d	HR+ BC	Соединение 1 (Когорта С) Соединение 1+атезолизумаб (Когорта F)
1e	CRPC	Соединение 1 (Когорта D) Соединение 1+атезолизумаб (Когорта G)
1f	CRC	Соединение 1+атезолизумаб (Когорта Н: Лечебная группа Н-А) Соединение 1 (Когорта Н: Лечебная группа Н-В)
1g	UC (поддержка)	Соединение 1+авелумаб (Когорта I)
1h	UC (ICI- рефрактерный)	Соединение 1+авелумаб (Когорта J: Лечебная группа J-A) Соединение 1 (Когорта J: Лечебная группа J-B)
1i	UC (рефрактерный к платине)	Соединение 1+авелумаб (Когорта К)

ccRCC, светлоклеточный почечно-клеточный рак; HR+ BC, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы; CRC, колоректальный рак; mCRPC, метастатический резистентный к кастрации рак предстательной железы; nccRCC, несветлоклеточный почечно-клеточный рак; UC, уротелиальная карцинома.

Примечание. Субъекты, зачисленные в Когорту Н, будут рандомизированы (1:1) для получения либо комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом (лечебная группа Н-А), либо монотерапии Соединением 1 (лечебная группа Н-В). Субъекты, зачисленные в когорту J, будут рандомизированы (1:1) для получения либо комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом (лечебная группа J-A), либо монотерапии Соединением 1 (лечебная группа J-B).

Субъекты в когортах расширения исследования должны были получить стандартную продлевающую жизнь терапию или не иметь права на получение такой терапии следующим образом:

Примечание. Предшествующая экспериментальная терапия разрешена и будет учитываться при расчете максимального количества предшествующих системных противоопухолевых схем. Предшествующий неоаdjувант/адьювант или поддерживающая терапия разрешена и не будет учитываться при расчете максимально

допустимого количества системных противоопухолевых схем.

в. Когорта А (ccRCC): Субъекты с ранее леченным прогрессирующим RCC со светлоклеточной гистологией (включая пациентов с саркоматоидным компонентом), у которых рентгенологически наблюдалось прогрессирование после лечения по меньшей мере одной предшествующей системной противоопухолевой схемой по поводу неоперабельного местно-распространенного или метастатического заболевания.

Допускается не более 3 предшествующих системных противоопухолевых схем при неоперабельном местно-распространенном или метастатическом RCC. Примеры предшествующей системной терапии включают терапию, нацеленную на VEGF (например, сунитиниб, кабозантиниб, акситиниб, бевацизумаб), терапию ингибиторами контрольных точек (ICI) (например, пембролизумаб, ниволумаб +/- ипилимумаб), назначаемые отдельно или в комбинации, и ингибиторы mTOR (например, эверолимус).

Когорты В и Е (nccRCC): Субъекты с ранее леченным прогрессирующим RCC без светлоклеточной гистологии, у которых рентгенологически наблюдалось прогрессирование после лечения по меньшей мере одной предшествующей системной противоопухолевой схемой по поводу неоперабельного местно-распространенного или метастатического заболевания.

Допускается не более 3 предшествующих системных противоопухолевых схем при неоперабельном местно-распространенном или метастатическом nccRCC. Примеры предшествующей системной терапии включают терапию, нацеленную на VEGF (например, сунитиниб, акситиниб, бевацизумаб), терапию ингибиторами контрольных точек (ICI) для когорты В и ингибиторами mTOR (например, эверолимус).

Для когорты Е не допускается предшествующая терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ICI).

Когорты С и F (HR+ BC): Субъекты с гормон-рецептор-положительным раком молочной железы (ER+ и/или PR+) и отрицательные по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 (HER-2) и у которых рентгенологически наблюдалось прогрессирование во время или после лечения по меньшей мере одним предшествующим системным противоопухолевым лечением по поводу неоперабельного местно-распространенного или метастатического заболевания.

Положительность рецептора эстрогена (ER) и рецептора прогестерона (PR) определяется как $\geq 1\%$ ядер опухолевых клеток, экспрессирующих гормональные рецепторы, с помощью анализа ИГХ (ASCO/CAP Guidelines [ER and PR Testing]2020).

Негативность HER-2 определяется как одно из следующих по оценкам местных лабораторий (ASCO/CAP Guidelines [HER-2 Receptor Testing] 2018):

Гибридизация in situ (ISH) без амплификации (отношение HER-2 к CEP17 < 2,0 или среднее число копий гена HER-2 для одного зонда < 4 сигналов/клетка), или

ИГХ 0 или ИГХ 1+ (если доступно более одного результата теста и не все результаты соответствуют определению критерия включения, все результаты должны быть обсуждены со Спонсором для установления приемлемости субъекта).

Допускается не более 3 линий предшествующих системных противоопухолевых схем при неоперабельном местно-распространенном или метастатическом заболевании. Примеры предшествующих терапий включают селективные деструкторы рецепторов эстрогена (SERD, например, фулвестрант), селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM, например, тамоксифен), ингибиторы стероидной ароматазы (SAI, например, экземестан), нестероидные ингибиторы ароматазы (NSAI, например, летрозол), ингибиторы CDK 4/6 (например, палбоциклиб), ингибиторы mTOR (например, эверолимус), ингибиторы PI3K (например, алпелисиб), терапия ингибиторами контрольных точек (ICI) для когорты C, химиотерапия.

Для когорты F не допускается предшествующая терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ICI).

е. Когорты D и G (mCRPC): Субъекты с метастатическим CRPC (аденокарцинома предстательной железы). Нейроэндокринная дифференцировка и другие признаки допускаются, если аденокарцинома является первичной гистологией.

Субъекты должны были получить следующие предшествующие виды терапии:

а. Предшествующая химиотерапия на основе таксанов (например, доцетаксел или кабазитаксел), начатая по поводу mCRPC (Примечание: субъекты могут пройти химиотерапию на основе таксанов по поводу метастатического рака предстательной железы, чувствительного к кастрации [mCSPC])

б. Предшествующее лечение по крайней мере одной новой гормональной терапией (ННТ; например, абиратерон, апалутамид, даролутамид или энзалутамид) для чувствительного к кастрации местно-распространенного (T3 или T4) или метастатического, чувствительного к кастрации рака предстательной железы (mCSPC), M0 CRPC или mCRPC.

Допускается не более 4 предшествующих линий системных противоопухолевых схем. Примеры дополнительных предшествующих системных терапий включают сипулейцел-Т, радий-223, ингибитор поли-АДФ-рибозополимеразы (PARP), второй ННТ, терапию ингибитором контрольной точки (ICI) для когорты D, химиотерапию без таксанов. Другие гормональные методы лечения, такие как терапия депривации андрогенов (ADT, androgen deprivation therapy) и нестероидные антиандрогены (NSAA, nonsteroidal antiandrogen), не учитываются в общем количестве предшествующих линий.

Для когорты G не допускается предшествующая терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ICI).

У субъектов должен наблюдаться тестостерон кастрационного уровня < 50 нг/дл ($\leq 1,73$ нмоль/л] после двусторонней орхиэктомии или продолжающейся андроген-депривационной терапии (ADT) агонистом или антагонистом гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), которую необходимо продолжать на протяжении всего исследования.

Субъекты должны иметь прогрессирующее заболевание на момент включения в исследование, как это определено по крайней мере одним из следующих двух критериев:

Прогрессирование специфического антигена предстательной железы (ПСА) определяется минимум 2-кратным повышением значений ПСА из 3 или 4 последовательных оценок с интервалом не менее 7 дней между оценками. Самое последнее квалификационное значение ПСА должно быть получено в течение 28 дней после запланированной регистрации. (Примечание: при квалификации исключительно по прогрессированию ПСА значение ПСА в скрининговой лаборатории должно быть не менее 2 нг/мл [2 мкг/л], но не обязательно должно служить последним значением ПСА для определения прогрессирования ПСА; разрешено снижение ПСА до одного, если это не самое последнее значение), или

Прогрессирование рентгенологического заболевания мягких тканей по мнению исследователя. Примечание. Само по себе прогрессирование заболевания костей не соответствует критериям.

f. Когорта Н (CRC): Субъекты с гистологически подтвержденной нерезектабельной, местно-распространенной или метастатической аденокарциномой толстой или прямой кишки.

KRAS/NRAS дикого типа, v600E BRAF дикого типа

Субъекты с известной высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и/или заболеванием с дефицитом восстановления несоответствия (MMR) исключены.

Должно рентгенологически наблюдаться прогрессирование во время или после системной химиотерапии, которая содержала фторпиримидин (например, 5-фторурацил, капецитабин) в сочетании с оксалиплатином или иринотеканом при метастатическом заболевании

Получал не более двух предыдущих схем лечения нерезектабельного, местно-распространенного или метастатического заболевания

Примечание: предварительная терапия, направленная на VEGF, разрешена.

g. Когорта I (UC, поддерживающая терапия): субъекты с гистологически подтвержденным, нерезектабельным, местнораспространенным или метастатическим переходно-клеточным раком уротелия (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузырь или уретру)

i. Стадия IV заболевания (T4b, N0, M0; любой T, N1-N3, M0; любой T, любой N, M1) на дату начала химиотерапии первой линии

Должен пройти не менее 4, но не более 6 циклов химиотерапии первой линии гемцитабином+цисплатином и/или гемцитабином+карбоплатином. Никакая другая химиотерапия не допускается в качестве химиотерапии первой линии.

Должен иметь статус заболевания продолжающейся CR, PR или SD в соответствии с RECIST 1.1 по оценке исследователя после завершения 4-6 циклов химиотерапии первой линии.

Последняя доза химиотерапии первой линии должна быть получена не менее чем за 4 недели и не более чем за 10 недель до первой дозы исследуемого препарата

Примечание: исключаются субъекты с прогрессированием заболевания в

соответствии с RECIST 1.1 после химиотерапии первой линии и субъекты, которые ранее получали адъювантную или неадъювантную системную противораковую терапию в течение 12 месяцев после первой дозы исследуемого лечения.

h. Когорта J (UC, ICI-рефрактерный): субъекты с гистологически подтвержденным, нерезектабельным, местнораспространенным или метастатическим переходно-клеточным раком уротелия (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря или уретру)

Стадия IV заболевания (T4b, N0, M0; любой T, N1-N3, M0; любой T, любой N, M1)

Должен прогрессировать во время или после терапии ICI, нацеленной на PD-1/PD-L1, полученной в качестве предшествующей линии лечения, либо в виде монотерапии, либо в составе комбинированной терапии.

Примечание: субъекты должны были пройти как минимум 6 недель предшествующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек и не должны были прекращать терапию ингибиторами иммунных контрольных точек из-за непереносимости.

Должен получить не более 2 предшествующих линий системной противоопухолевой терапии по поводу нерезектабельного, местно-распространенного или метастатического заболевания.

Примечание: разрешена предшествующая терапия ICI (за исключением авелумаба) в сочетании с любым другим иммунотерапевтическим средством, химиотерапией или терапией, нацеленной на VEGF.

i. Когорта K (UC, рефрактерная к платине): субъекты с гистологически подтвержденным, нерезектабельным, местнораспространенным или метастатическим переходно-клеточным раком уротелия (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря или уретру)

Стадия IV заболевания (T4b, N0, M0; любой T, N1-N3, M0; любой T, любой N, M1)

Должно прогрессировать во время или после предшествующей комбинированной терапии первой линии на основе препаратов платины.

Примечание: предварительная неадъювантная или адъювантная платиносодержащая комбинированная терапия допускается при рецидиве заболевания через < 12 месяцев с момента окончания последней терапии.

Должен получить не более 1 предшествующей линии системной противоопухолевой терапии по поводу нерезектабельного, местно-распространенного или метастатического заболевания.

Примечание: исключены субъекты, получившие ранее терапию, нацеленную на PD-1/PD-L1 и/или VEGFR, нерезектабельного местно-распространенного или метастатического заболевания.

2. Только расширенные когорты: измеримое заболевание в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1 (RECIST 1.1; Eisenhauer et al 2009), как определено исследователем.

Требование о включении не распространяется на когорту I (UC, поддерживающая

терапия)

Примечание: если проводилась лучевая терапия, измеримое заболевание должно находиться вне зоны облучения.

3. Материал опухолевой ткани:

Субъекты в когортах без биомаркеров предоставляют архивную, если она доступна, или свежую опухолевую ткань, если ее можно безопасно получить.

Субъекты в когортах биомаркеров предоставляют свежую биопсию опухоли и кожи.

4. Восстановление до исходного уровня или тяжесть < 1 степени (СТСАЕ v5) в результате нежелательных явлений (АЕ), включая нежелательные явления, связанные с иммунной системой (igAE), связанные с любым предшествующим лечением, за исключением случаев, когда АЕ являются клинически незначимыми и/или стабильными при поддерживающей терапии (например, физиологическая замена минералокортикостероидов).

5. Возраст 18 лет и старше на день согласия.

6. Общее состояние в соответствии с Восточной объединенной онкологической группой (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) от 0 до 1.

7. Адекватная функция органов и костного мозга, основанная на соблюдении всех следующих лабораторных критериев в течение 10 дней до первой дозы исследуемого препарата:

Абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) $\geq 1500/\text{мм}^3$ ($\geq 1,5\text{GI}/\text{л}$) без поддержки гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в течение 2 недель после забора скрининговой лабораторной пробы.

Тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$ ($\geq 100\text{GI}/\text{л}$) без переливания крови в течение 2 недель после взятия скрининговой лабораторной пробы.

Гемоглобин ≥ 9 г/дл (≥ 90 г/л) без переливания в течение 2 недель до забора скрининговой лабораторной пробы.

Международный нормализованный коэффициент (INR, International Normalized Ratio) < 1,5 и активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT, activated partial thromboplastin time) < 1,2 x верхний предел нормы (ВГН).

Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) < 3 x ВГН.

Для субъектов с подтвержденными метастазами в кости ЩФ < 5 x ВГН. Для субъектов с CRPC и метастазами в кости ЩФ < 10 x ВГН, если преобладает ЩФ, специфичная для костей.

Общий билирубин < 1,5 x ВГН (для пациентов с болезнью Жильбера < 3 x ВГН).

Для субъектов в когортах повышения дозы креатинин сыворотки < 1,5 x ВГН или расчетный клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин ($\geq 1,0$ мл/с), используя уравнение Кокрофта-Голта. Для субъектов в расширенных когортах сывороточный креатинин < 1,5 x ВГН или расчетный клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин ($\geq 0,67$ мл/с).

Отношение белка к креатинину в моче (UPCR) < 1 мг/мг (< 113,2 мг/ммоль)

креатинина. Для субъектов с RCC: < 1,5 мг/мг (< 169,8 мг/ммоль) креатинина; субъекты с UC: < 2 мг/мг (< 226,4 мг/ммоль) креатинина.

8. Способен понимать и соблюдать требования протокола и должен подписать документ об информированном согласии.

9. Сексуально активные фертильные субъекты и их партнеры должны дать согласие на использование высокоэффективных методов контрацепции в ходе исследования и в течение 1 месяца после последней дозы Соединения 1, в течение 1 месяца после последней дозы авелумаба или в течение 5 месяцев после последней дозы атезолизумаба. Требуется дополнительный метод контрацепции, такой как барьерный метод (например, презерватив).

10. Субъекты женского пола детородного возраста не должны быть беременны на момент скрининга. Субъекты женского пола считаются способными к деторождению, если не соблюдается один из следующих критериев: постоянная стерилизация (гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия или двусторонняя овариэктомия) или документально подтвержденный постменопаузальный статус (определяемый как 12-месячная аменорея у женщины > 45 лет при отсутствии других биологических или физиологических причин. Кроме того, женщины < 55 лет должны иметь уровень сывороточного фолликулостимулирующего гормона [ФСГ] > 40 мМЕд/мл для подтверждения менопаузы). Примечание: документация может включать просмотр медицинских записей, медицинский осмотр или опрос истории болезни персоналом исследовательского центра.

Критерии исключения:

1. Предшествующее лечение Соединением 1 (все когорты), предшествующее лечение ингибитором иммунной контрольной точки, нацеленной на PD-L1/PD-1 (только когорты E, F, G, H, I и K) или предшествующий авелумаб (только когорта J).

2. Прием низкомолекулярных ингибиторов киназы любого типа (включая исследуемый ингибитор киназы) в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата.

3. Прием любого типа противоопухолевых антител (включая исследуемые антитела), системной химиотерапии или гормональной противоопухолевой терапии (например, антиандрогенов при раке предстательной железы, ингибиторов ароматазы и селективных модуляторов рецепторов эстрогена при раке молочной железы) в течение 4 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Примечание: антиандрогенный абиратерон разрешен за 1 неделю до первой дозы исследуемого препарата. Допускается одновременное применение мегестрола ацетата или лейпролида. Другие виды гормональной терапии с аналогичным применением требуют предварительного одобрения Спонсором.

4. Лучевая терапия при метастазах в кости в течение 2 недель, любая другая лучевая терапия в течение 4 недель до первой дозы исследуемого препарата. Субъекты с клинически значимыми текущими осложнениями от предшествующей лучевой терапии не допускаются.

5. Известные метастазы в головной мозг или краниальное эпидуральное

заболевание, если не проведено адекватное лечение лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством (включая радиохимию) и являются стабильными в течение как минимум 4 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Примечание: субъекты со случайным обнаружением изолированного поражения головного мозга < 1 см в диаметре может быть приемлемым после одобрения Спонсором, если поражение является рентгенологически стабильным в течение 4 недель до первой дозы и не требует лечения по заключению исследователя.

Примечание: подходящие субъекты должны быть неврологически бессимптомными и не получать лечения кортикостероидами во время первой дозы исследуемого лечения.

6. Сопутствующая антикоагулянтная терапия пероральными антикоагулянтами (например, варфарином, прямыми ингибиторами тромбина и фактора Ха) и ингибиторами тромбоцитов (например, клопидогрелем).

Примечание: разрешенными антикоагулянтами являются низкие дозы аспирина для кардиозащиты (в соответствии с применимыми местными рекомендациями) и низкомолекулярные гепарины (LMWH, low molecular weight heparin). Терапевтические дозы LMWH не допускаются у пациентов с известными метастазами в головной мозг.

Примечание: субъекты должны прекратить прием пероральных антикоагулянтов в течение 3 дней или 5 периодов полувыведения до первой дозы исследуемого препарата, в зависимости от того, что дольше.

7. Использование сильного ингибитора или индуктора цитохрома P450 CYP3A4 в течение 5 периодов полувыведения до первой дозы исследуемого препарата.

8. Использование чувствительного субстрата CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 или CYP2C8 в течение 5 периодов полувыведения до первой дозы исследуемого препарата.

9. Использование чувствительного субстрата переносчика Р-гликопротеина (P-gp) или белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) в течение 5 периодов полураспада до первой дозы исследуемого препарата.

10. Субъект имеет неконтролируемое серьезное интеркуррентное или недавнее заболевание, включая, помимо прочего, следующие состояния:

а. Сердечно-сосудистые расстройства:

Застойная сердечная недостаточность класса 3 или 4 по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, нестабильная стенокардия, серьезные сердечные аритмии (например, трепетание желудочков, фибрилляция желудочков, трепетание - мерцание).

Неконтролируемая гипертензия, определяемая как устойчивое артериальное давление (АД) > 140 мм рт.ст. систолическое или 90 мм рт.ст. диастолическое, несмотря на оптимальное антигипертензивное лечение.

Инсульт (включая транзиторную ишемическую атаку [ТИА]), инфаркт миокарда или другое ишемическое событие или тромбоэмболию легочной артерии (РЕ) в течение 6 месяцев до первой дозы. После одобрения Спонсором субъекты с диагнозом случайной, субсегментарной РЕ или DVT в течение 6 месяцев допускаются, если они стабильны,

бессимптомны и получают антикоагулянтную терапию в течение как минимум 2 недель до первой дозы.

в. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе связанные с высоким риском перфорации или образования свищей:

Опухоли, проникающие в ЖКТ из внешних органов.

Активная язвенная болезнь, воспалительное заболевание кишечника, дивертикулит, холецистит, симптоматический холангит или аппендицит или острый панкреатит.

Острая непроходимость кишечника, выходного отверстия желудка, поджелудочной железы или желчных протоков в течение 6 месяцев, если только причина непроходимости не устранена окончательно и у субъекта нет симптомов.

Брюшной свищ, перфорация желудочно-кишечного тракта, кишечная непроходимость или внутрибрюшной абсцесс в течение 6 месяцев до первой дозы.

Примечание: полное заживление внутрибрюшного абсцесса должно быть подтверждено перед первой дозой.

Известный варикоз желудка или пищевода.

Клинически значимая гематурия, кровавая рвота или кровохарканье > 0,5 чайной ложки (2,5 мл) красной крови или другое значительное кровотечение в анамнезе (например, легочное кровотечение) в течение 12 недель до первой дозы.

Кавитационное поражение (поражения) легких или известные проявления эндобронхиального заболевания.

Поражения, затрагивающие крупные кровеносные сосуды, включая, помимо прочего, нижнюю полую вену, легочную артерию или аорту.

Примечание: субъекты с внутрисосудистым распространением опухоли могут иметь право на участие после утверждения Спонсором.

Другие клинически значимые расстройства, такие как:

Активная инфекция, требующая системного лечения. Примечание: разрешено профилактическое лечение антибиотиками.

Известная инфекция острым или хроническим гепатитом В или С, известный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или заболевание, связанное с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Известный положительный результат теста или подозрение на инфекцию SARS-CoV-2 в течение одного месяца до зачисления. (Примечание: для зачисления требуется демонстрация того, что субъект полностью излечился от инфекции).

Серьезные незаживающие рана/язва/перелом кости.

Примечание: допускаются незаживающие раны или язвы, если они обусловлены опухолевым поражением кожи.

Синдром малабсорбции.

Фармакологически некомпенсированный симптоматический гипотиреоз.

Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (классы В или С по шкале Чайлд-Пью).

Потребность в гемодиализе или перитонеальном диализе.

Трансплантация солидных органов или аллогенных стволовых клеток.

11. Серьезные хирургические вмешательства (например, операции на желудочно-кишечном тракте, удаление или биопсия метастазов в головном мозге) в течение 8 недель до введения первой дозы. Предшествующая лапароскопическая нефрэктомия в течение 4 недель до введения первой дозы. Малая операция (например, простое иссечение, удаление зуба) в течение 10 дней до первой дозы исследуемого препарата. Полное заживление ран после больших или малых хирургических вмешательств должно произойти по меньшей мере до введения первой дозы.

Примечание: биопсию свежей опухоли или кожи следует проводить как минимум за 7 дней до первой дозы исследуемого препарата. Субъекты с клинически значимыми продолжающимися осложнениями от предшествующих хирургических процедур, включая биопсию, не допускаются.

12. Скорректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Фридеричия, (QTcF) > 460 мс в течение 10 дней на электрокардиограмме (ЭКГ) до первой дозы исследуемого препарата.

Примечание: будет проведена тройная оценка ЭКГ, и среднее значение этих 3 последовательных результатов для QTcF будет использоваться для определения приемлемости. (Если три повтора ЭКГ не могут быть выполнены из-за логистических проблем, разрешены одиночные ЭКГ; однако, если одиночное чтение ЭКГ показывает QTcF > 460 мс необходимо выполнить две дополнительные ЭКГ для определения среднего приемлемого значения QTcF.)

13. Психическое заболевание в анамнезе, которое может помешать выполнению требований протокола или информированному согласию.

14. Беременные или кормящие женщины.

15. Невозможность проглотить исследуемый состав.

16. Ранее выявленная аллергия или гиперчувствительность к компонентам исследуемых составов.

17. Любое другое активное злокачественное новообразование или диагноз другого злокачественного новообразования в течение 2 лет до первой дозы исследуемого препарата, за исключением поверхностного рака кожи или локализованных опухолей низкой степени злокачественности, считающихся вылеченными и не подвергавшихся системной терапии. Случайно диагностированный рак предстательной железы допускается, если он оценивается как стадия \leq T2N0M0 и сумма баллов по шкале Глисона \leq 6.

Только для когорт комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом:

18. Субъект имеет неконтролируемое серьезное интеркуррентное или недавнее заболевание, включая, помимо прочего, следующие состояния:

а. Аутоиммунное заболевание или иммунодефицит в активной фазе или в анамнезе, включая, но не ограничиваясь этим, миастению, миозит, аутоиммунный гепатит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориатический артрит,

воспалительное заболевание кишечника, синдром антифосфолипидных антител, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, синдром Гийена-Барре или рассеянный склероз. Субъекты со следующими патологическими состояниями имеют право на участие в исследовании:

Аутоиммунный гипотиреоз в анамнезе и заместительная гормональная терапия щитовидной железы

Контролируемый сахарный диабет 1 типа и режим инсулинотерапии

Астма

Экзема, псориаз, простой хронический лишай или витилиго с дерматологическими проявлениями только при соблюдении всех следующих условий:

Сыпь покрывает < 10% площади поверхности тела

Заболевание хорошо контролируется на исходном уровне и требует только местных кортикостероидов низкой активности

Отсутствие острых обострений основного заболевания, требующих применения псоралена в сочетании с ультрафиолетовым излучением А, метотрексатом, ретиноидами, биологическими агентами, пероральными ингибиторами кальциневрина или сильнодействующими или пероральными кортикостероидами в течение предшествующих 12 месяцев

b. Известный положительный тест на туберкулезную инфекцию, если он подтверждается клиническими или рентгенологическими признаками заболевания.

c. Идиопатический легочный фиброз, организуемая пневмония (например, облитерирующий бронхиолит), медикаментозный пневмонит, идиопатический пневмонит в анамнезе или признаки активного пневмонита при скрининговой компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Допускается наличие в анамнезе лучевого пневмонита в поле облучения (фиброз).

d. Свободный тироксин (FT4) за пределами лабораторного нормального диапазона. Субъекты без симптомов с аномалиями FT4 могут иметь право на участие после утверждения Спонсором.

19. Диагноз иммунодефицита или получает системную стероидную терапию (> 10 мг ежедневного эквивалента преднизолона) или любую другую форму иммуносупрессивной терапии в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата. Разрешены ингаляционные, интраназальные, внутрисуставные и местные кортикостероиды и минералокортикоиды.

Примечание: дозы заместительных стероидов для надпочечников > эквивалент преднизолона 10 мг в день разрешен при отсутствии активного аутоиммунного заболевания. Также разрешено непостоянное кратковременное применение более высоких доз системных кортикостероидов при аллергических состояниях (например, аллергия на контраст).

20. Введение живой аттенуированной вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого препарата.

ТОЛЬКО для групп с комбинированной терапией Соединением 1+авелумаб:

21. Субъект имеет неконтролируемое серьезное интеркуррентное или недавнее заболевание, включая, но не ограничиваясь ими, следующие патологические состояния:

i. Активное аутоиммунное заболевание, которое может ухудшиться при приеме иммуностимулирующего агента.

Примечание. К участию в исследовании допускаются субъекты со следующими состояниями: субъекты с диабетом I типа (контролируемым с помощью схемы инсулинотерапии), витилиго, псориазом, гипо- или гипертиреозом, не требующим иммуносупрессивного лечения. Допускается введение стероидов способами, которые, как известно, приводят к минимальному системному воздействию (местное, интраназальное, внутриглазное или ингаляционное).

Введение живой аттенуированной вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого препарата.

[00864] РАСЧЕТНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ УЧАСТИЯ СУБЪЕКТА

[00865] Подсчитано, что субъекты с прогрессирующими солидными опухолями могут получать исследуемое лечение в среднем примерно 6 месяцев. Исследование предназначено для субъектов, получающих исследуемое лечение на срок до 24 месяцев. Субъекты будут находиться под наблюдением до смерти, отзыва согласия или решения Спонсора больше не собирать эти данные.

[00866] РАСЧЕТНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

[00867] Подсчитано, что для набора и лечения участников исследования потребуется приблизительно от 24 до 36 месяцев. Истинная продолжительность исследования может быть больше или меньше из-за расхождения с предположениями или из-за влияния глобальной пандемии COVID-19 на набор участников и другие аспекты проведения исследования.

[00868] РЕЖИМ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОЗА/ ПУТЬ/ИНТЕРВАЛ

[00869] Соединение 1 первоначально оценивали в виде состава «порошок в бутылке (PIB)» с дозировкой 10 мг и 20 мг. Таблетированный состав Соединения 1 вводили с дозировкой 20 мг. Начиная с Поправки 4 к Протоколу, все субъекты, которые ранее были включены в когорты PIB, либо перешли на безопасную дозу Соединения 1 в виде таблетированного состава, либо прекратили прием Соединения 1. Таблетированный состав Соединения 1 теперь используется для всех когорт с Соединением 1 в качестве единственного препарата и с комбинированной терапией.

[00870] Таблетки Соединения 1

[00871] Таблетки Соединения 1 будут поставляться в дозировках 20 и 80 мг. Таблетки следует хранить при контролируемой комнатной температуре. В когортах с начальным повышением дозы субъекты будут принимать исследуемое лекарство перорально один раз в сутки (qd).

[00872] Примечание: В случае более низких уровней доз Соединения 1, чем 80 мг qd, будет использоваться несколько таблеток с дозировкой 20 мг; минимальная доза в

таблетированном составе будет составлять 20 мг через день (qod; Раздел 6.2). В случае более высоких уровней доз Соединения 1, чем 80 мг, будет использоваться комбинация таблеток с дозировками по 80 мг и 20 мг.

[00873] Таблетки Соединения 1 нельзя измельчать или разжевывать. Субъекты должны быть проинструктированы не есть в течение по меньшей мере

[00874] 2 часов до и по меньшей мере 1 час после приема Соединения 1. Субъект должен принять назначенную дозу Соединения 1

[00875] внутрь, запивая не менее чем 8 унциями (240 мл) воды. Начальная доза Соединения 1 в таблетках будет составлять 20 мг qd.

[00876] Атезолизумаб

[00877] Атезолизумаб (TECENTRIQ®) будут вводить по стандартной схеме дозирования 1200 мг в виде внутривенной инфузии один раз каждые 3 недели (q3w). Первоначальная инфузия атезолизумаба будет проводиться в течение 60 (\pm 15) минут без премедикации в связи с возможными инфузионными реакциями или синдромом высвобождения цитокинов (CRS). Последующие внутривенные инфузии можно проводить в течение 30 (\pm 10) минут, если первоначальная инфузия переносится. Премедикация при инфузионных реакциях допускается после начальной инфузии. Болюсное или внутривенное введение атезолизумаба не допускается.

[00878] Авелумаб

[00879] Авелумаб (BAVENCIO®) будут вводить по стандартной схеме дозирования 800 мг в виде внутривенной инфузии один раз каждые 2 недели (q2w) с интервалом не менее 14 дней. (-3/+1 дней). Инфузии авелумаба будут проводиться в течение 60 (-10/+20) минут с премедикацией антигистаминными препаратами и ацетаминофеном, вводимой за 30-60 минут до каждой инфузии авелумаба. Премедикация обязательна для первых четырех инфузий авелумаба. Премедикация должна проводиться для последующих доз авелумаба на основании клинической оценки и наличия/тяжести предшествующей инфузионной реакции. Этот режим может быть изменен в соответствии с местными стандартами лечения и рекомендациями по мере необходимости. Однако профилактическое применение системных кортикостероидов не допускается.

[00880] ВВЕДЕНИЕ В ИССЛЕДУЕМОМ ЛЕЧЕНИИ

[00881] Первые дозы Соединения 1, атезолизумаба и авелумаба будут вводить в исследовательском центре; для субъектов, получающих комбинированное лечение, атезолизумаб/авелумаб должен быть введен в первую очередь. После первой дозы Соединения 1 субъект должен принимать последующие дозы Соединения 1 вне клиники примерно в одно и то же время каждый день и должен осуществлять это натошак, как описано в этом разделе.

[00882] Когорты монотерапии:

[00883] На стадии увеличения дозы Соединение 1 будут вводить qd субъектам натошак в дни 1-28. Альтернативная частота дозирования (например, дозирование два раза в день [bid]) может быть изучена в более поздних когортах, если это оправдано на

основании новых ФК и клинических данных и с разрешения Комиссии по анализу когорт. Будет период вымывания (без введения исследуемого препарата) с 29 по 35 день включительно (когорты с повышением дозы). Введение исследуемого препарата возобновится на 36-й день (без дополнительных запланированных периодов вымывания).

[00884] На стадии расширения когорты Соединение 1 (таблетированный состав) будут вводить субъектам натошак без периода вымывания. Применяются другие приведенные выше инструкции по введению исследуемого препарата.

[00885] Когорты с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом:

[00886] Как на стадиях повышения дозы, так и на стадиях расширения когорты лекарственное средство Соединение 1 будут вводить qd субъектам натошак. Альтернативная частота дозирования (например, дозирование два раза в день [bid]) может быть изучена в более поздних когортах, если это оправдано на основании новых ФК и клинических данных и с разрешения Комиссии по анализу когорт. Субъекты также будут получать в/в инфузию стандартной дозы атезолизумаба один раз каждые 3 недели (q3w) в исследовательском центре. Дозирование комбинированной терапии начинается в день первой дозы (SSV1/W1D1) без периода вымывания и до тех пор, пока субъект не прекратит исследуемое лечение. Субъекты будут находиться под наблюдением в течение не менее 30 минут в клинике после каждой в/в инфузии атезолизумаба.

[00887] Когорты с комбинированной терапией Соединением 1+авелумабом:

[00888] Как на стадиях повышения дозы, так и на стадиях расширения когорты лекарственное средство Соединение 1 будут вводить qd субъектам натошак. Альтернативная частота дозирования (например, дозирование два раза в день [bid]) может быть изучена в более поздних когортах, если это оправдано на основании новых ФК и клинических данных и с разрешения Комиссии по анализу когорт. Субъекты также будут получать внутривенное вливание стандартной дозы авелумаба один раз каждые q2w в исследовательском центре. Дозирование комбинированной терапии начинается в день первой дозы (SSV1/W1D1) без периода вымывания и до тех пор, пока субъект не прекратит исследуемое лечение. Субъекты будут находиться под наблюдением в течение не менее 30 минут в клинике после каждой в/в инфузии авелумаба.

[00889] Когорты с биомаркерами:

[00890] Для всех субъектов, включенных в когорты с биомаркерами (этап повышения дозы для монотерапии и этап расширения когорты для комбинированной терапии), дозирование Соединения 1 будет прервано за 48 часов до забора биопсии W4D7 (день 28) или W5D1 (день 29) для когорт комбинаций с авелумабом с адекватным временем [7 дней минимум], чтобы обеспечить полное заживление раны после биопсии до возобновления исследуемого лечения. Если при скрининге выполняется биопсия опухоли, у субъектов должно быть полное заживление ран до получения их первой дозы Соединения 1. См. раздел 3.6.2 (единственный агент Соединение 1), раздел 3.7.3 (комбинированная терапия Соединением 1+атезолизумабом) и раздел 3.8.3 (комбинированная терапия Соединением 1+авелумабом) для получения дополнительной информации.

[00891] Длительность лечения в рамках исследования

[00892] Все субъекты могут продолжать получать Соединение 1 в качестве отдельного агента или в комбинации в общей сложности до 12 месяцев и еще 12 месяцев с согласия Спонсора. Лечение в рамках исследования может продолжаться после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск (раздел 5.6.10.2).

[00893] Замена субъекта

[00894] Во время стадия повышения дозы (монотерапия и комбинированная терапия):

[00895] Если субъект, включенный в когорту с повышением дозы, не завершает период оценки DLT по причинам, отличным от безопасности (например, отзыв согласия, несоблюдение режима, прогрессирование заболевания), он или она будет заменен (т.е. дополнительный субъект будет добавлен в когорту). Новый субъект будет рассмотрен для целей оценки DLT; однако замененный субъект не будет рассматриваться для целей оценки DLT, но, если возможно, будет отслеживаться для оценки безопасности и других оценок.

[00896] Стадия расширения когорты (группы монотерапии и комбинированной терапии):

[00897] Субъекты могут быть заменены только в том случае, если они прекратят участие в исследовании и не смогут завершить какую-либо оценку опухоли после исходного уровня по причинам, о которых известно, что они не связаны с безопасностью или эффективностью.

[00898] Субъекты, зарегистрированные в когортах с биомаркерами, не будут заменены.

[00899] ОЦЕНКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

[00900] Субъекты, зачисленные в расширенные когорты, будут следовать графику оценок, указанному ниже:

Когорта	Субъекты (N)	Лечение
Когорта А: ccRCC	32	Соединение 1
Когорта В: nccRCC	32	Соединение 1
Когорта С: HR+ BC	43	Соединение 1
Когорта D: mCRPC	39	Соединение 1
Когорта Е: nccRCC	21	Соединение 1+атезолизумаб

Когорта F: HR+ BC	39	Соединение 1+атезолизумаб
Когорта G: mCRPC	26	Соединение 1+атезолизумаб
Когорта H (лечебная группа H-A): CRC	40	Соединение 1+атезолизумаб
Когорта H (лечебная группа H-B): CRC	40	Соединение 1
Когорта I: UC (поддерживающая терапия)	50	Соединение 1+авелумаб
Когорта J (лечебная группа J-A): UC (рефрактерная к ICI)	29	Соединение 1+авелумаб
Когорта J (лечебная группа J-B): UC (рефрактерная к ICI)	29	Соединение 1
Когорта K: UC (рефрактерная к платине)	29	Соединение 1+авелумаб

[00901] ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

[00902] Оценка безопасности будет включать оценку нежелательных явлений, основных показателей жизнедеятельности, электрокардиограмм (ЭКГ), лабораторных анализов и сопутствующих лекарств для всех когорт исследования. Исследователем будут оцениваться серьезность нежелательных явлений, степень тяжести и связь с исследуемым лечением. Степень тяжести будет определяться в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака, версия 5 (NCI CTCAE v5).

[00903] Однокомпонентная терапия Соединением 1

[00904] Безопасность для субъектов, получающих терапию одним агентом, будет оцениваться по графику, начиная с даты введения первой дозы, т.е. неделя 1, день 1 (W1D1).

[00905] Комбинированная терапия Соединением 1+атезолизумабом

[00906] Безопасность для субъектов, получающих комбинированную терапию Соединением 1+атезолизумабом, будет оцениваться по графику, основанному на дате первой дозы, т.е. 1 визите по безопасности исследования (SSV1)/W1D1. Перед каждой запланированной инфузией атезолизумаба требуется проведение SSV (разрешено проводить SSV в любое время в течение 72 часов до начала инфузии, но основные показатели жизнедеятельности необходимо оценивать в течение 60 минут до начала

инфузии). SSV будут выполняться по меньшей мере каждые 3 недели (т.е. с интервалом не более 3 недель) независимо от того, планируется ли инфузия атезолизумаба или нет. В течение периода оценки DLT требуются дополнительные посещения для обеспечения безопасности и других оценок.

[00907] Комбинированная терапия Соединением 1+авелумабом

[00908] Безопасность для субъектов, получающих комбинированную терапию Соединением 1+атезолизумабом, будет оцениваться по графику, основанному на дате первой дозы, т.е. 1 визите по безопасности исследования (SSV1)/W1D1. Перед каждой запланированной инфузией авелумаба требуется проведение SSV (разрешено проводить SSV в любое время в течение 72 часов до начала инфузии, но основные показатели жизнедеятельности необходимо оценивать в течение 60 минут до начала инфузии). SSV будут выполняться по меньшей мере каждые 2 недели (т.е. с интервалом не более 2 недель) независимо от того, планируется ли инфузия авелумаба или нет. В течение оценки DLT требуются дополнительные посещения для обеспечения безопасности и других оценок

[00909] Субъекты в когорте J, рандомизированные для получения монотерапии Соединением 1 (лечебная группа J-B), будут придерживаться тех же оценок безопасности, что и субъекты, получающие комбинированную терапию Соединением 1+авелумабом.

[00910] ДНЕВНИК ЕЖЕДНЕВНОЙ ДОЗИРОВКИ СУБЪЕКТА

[00911] Как на стадии повышения дозы, так и на стадии расширения когорты (как для когорт с одним агентом, так и для когорт с комбинированной терапией) во время выдачи лекарств, начиная с W1D1, субъектам будет предоставлен дневник ежедневного дозирования с инструкциями по записи лечения Соединением 1 для первых 6 месяцев их лечения. Дневник будет возвращен при последующем визите в клинику для выдачи лекарственных средств, и субъекту будет выдан новый дневник.

[00912] ОЦЕНКИ ОПУХОЛИ

[00913] Опухоли будут оцениваться с использованием критериев RECIST 1.1. Субъектов будут оценивать с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ во время скрининга и периодически после даты первой дозы исследуемого лечения до рентгенографического PD в соответствии с RECIST 1.1, как это определено исследователем. Однако, лечение в рамках исследования может продолжаться после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск. Рентгенологические оценки опухоли будут продолжаться по графику, определенному протоколом, независимо от того, будет ли сокращено, прервано, отложено или прекращено лечение в рамках исследования.

[00914] Грудь/Живот/Таз (CAP): КТ CAP или КТ органов грудной клетки и МРТ живота/таза будет проводиться у всех субъектов при скрининге и каждые 8 недель (\pm 5 дней) для субъектов, включенных в монотерапию Соединением 1, каждые 9 недель (\pm 5 дней) для субъектов, получающих комбинированную терапию Соединением

1+атезолизумаб, и каждые 8 недель (± 5 дней) для субъектов, получающих комбинированную терапию Соединением 1+авелумаб, после начала исследуемого лечения в течение первых 12 месяцев исследования. Примечание: Сканы КТ/МРТ для субъектов, включенных в когорту J (UC), обе лечебные группы (J-A и J-B) будут проходить по одному и тому же графику визуализации каждые 8 недель (± 5 дней) после начала исследуемого лечения в течение первых 12 месяцев исследования. Сканы КТ/МРТ для субъектов, включенных в когорту H (CRC), обе группы лечения (H-A и H-B) будут проходить по одному и тому же графику визуализации каждые 9 недель (± 5 дней) после начала исследуемого лечения в течение первых 12 месяцев исследования. По завершении 12 месяцев исследования эти оценки будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней) для всех субъектов.

[00915] Сканирование костей с технецием или ПЭТ для выявления метастазов в кости (например, $^{18}\text{F-NaF}$) не являются частью обязательных для исследования оценок, но могут использоваться в стандартной клинической практике для прямого подтверждения визуализации КТ/МРТ в соответствии с RECIST 1.1. Поражения костей без компонента мягких тканей, подтвержденные КТ/МРТ, должны быть зарегистрированы как нецелевые или новые поражения.

[00916] Мозг: МРТ (или КТ) головного мозга будет выполняться при скрининге у всех субъектов. Предварительная визуализация головного мозга, выполненная в качестве стандарта лечения за 45 дней до первой дозы исследуемого препарата, может быть использована для определения приемлемости. После начала исследуемого лечения МРТ (или КТ) сканирования головного мозга требуются только у субъектов с подтвержденными метастазами в головной мозг или при наличии клинических признаков и симптомов, указывающих на новые метастазы в головной мозг. Оценки после первой дозы исследуемого лечения будут проводиться каждые 8 недель (± 5 дней) для субъектов, получающих монотерапию Соединением 1, каждые 9 недель (± 5 дней) для субъектов, получающих комбинированную терапию Соединением 1+атезолизумабом, и каждые 8 недель (± 5 дней) для субъектов, получающих комбинированную терапию Соединением 1+авелумабом. Примечание: МРТ (или КТ) сканирования для субъектов в когорте J (UC), обе группы лечения (J-A и J-B) будут проходить по одному и тому же графику визуализации каждые 8 недель (± 5 дней) после начала исследуемого лечения в течение первых 12 месяцев исследования. Сканы МРТ (или КТ) для субъектов, включенных в когорту H (CRC), обе лечебные группы (H-A и H-B) будут проходить по одному и тому же графику визуализации каждые 9 недель (± 5 дней) после начала исследуемого лечения в течение первых 12 месяцев исследования. По завершении 12 месяцев исследования эти оценки будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней) для всех субъектов. МРТ является предпочтительным методом визуализации головного мозга. Если вместо МРТ проводится КТ головного мозга, неоднозначные результаты должны быть подтверждены МРТ. Субъектам, у которых во время скрининговой оценки не было подтверждено наличие метастазов в головной мозг, не требуется проходить визуализацию головного мозга после начала исследуемого лечения, за

исключением случаев, когда это имеет клинические показания. Для того чтобы соответствовать требованиям приемлемости исследования, метастазы в головной мозг должны быть вычлечены и стабильны в течение как минимум 4 недель до первой дозы.

[00917] В целях определения конечных точек радиографического исследования радиографический ответ и PD будут определяться с использованием RECIST 1.1 (исследователем и BIRC [если применимо]) для выбранных когорт. Исследователям рекомендуется продолжать исследуемое лечение и визуализацию до тех пор, пока у субъекта не исчезнет клиническая польза.

[00918] ПОСЛЕДУЮЩИЕ ОЦЕНКИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

[00919] Со всеми субъектами будут связываться примерно каждые 12 недель (\pm 14 дней) после их последнего контрольного визита после лечения, чтобы оценить статус выживания и документально подтвердить получение системного NРАСТ, если согласие на участие в неинтервенционных оценках исследования не будет отозвано или спонсор считает, что для исследования было собрано достаточно данных об эффективности.

[00920] ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ

[00921] Образцы крови будут получены для оценки ФК Соединения 1 и его потенциальных метаболитов для монотерапии и комбинированной терапии. Образцы крови для ФК атезолизумаба или авелумаба также будут собраны для когорт комбинированной терапии.

[00922] Когорты однокомпонентной терапии для стадии повышения дозы:

Образцы крови для оценки ФК Соединения 1 и его потенциальных метаболитов будут получены в течение периода оценки DLT:

В день приема первой дозы исследуемого препарата (до применения лечения в рамках исследования) с часовыми интервалами до 8 часов после введения дозы в W1D1 и W4D7 (день 28)

Предварительная доза в W1D2

До введения дозы и через 2 часа после ее введения в W2D1, W3D1 и W4D1

В течение периода вымывания в W5D1, W5D2, W5D3 и W5D5 (образцы ФК W5D2, W5D3 и W5D5 не требуются для когорт с биомаркерами).

Образцы крови для ФК анализа будут получены после периодов оценки и вымывания DLT

До введения дозы и через 2 часа после ее введения в W6D1, W9D1 и W13D1. Стадия расширения когорты:

Образцы крови будут получены для оценки ФК Соединения 1 и его потенциальных метаболитов. Образцы ФК будут получены до введения дозы и через 2 часа после ее введения в W1D1, W3D1, W5D1, W9D1 и W13D1 (дни 1, 15, 29, 57 и 85, соответственно).

[00923] Когорты с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом для стадии повышения дозы:

Образцы крови будут получены для оценки ФК Соединения 1 и его потенциальных метаболитов:

В течение периода оценки DLT перед дозой и с часовыми интервалами до 8 часов после дозы на SSV1 (W1D1) и W3D7 (день 21); перед дозой в W1D2; перед дозой и через 2 часа после введения дозы в W2D1, W3D1 и W4D1 (SSV2)

После оценки DLT перед дозой и через 2 часа после введения дозы в SSV3, SSV4 и SSV5

Образцы крови будут получены для измерения концентрации атезолизумаба в сыворотке:

Перед введением дозы и в конце инфузии в SSV1 (W1D1), SSV2, SSV3, SSV4, SSV5, SSV9 и во время контрольного визита после лечения

Стадия расширения когорты:

Образцы крови будут получены для Соединения 1 и его потенциальных метаболитов перед введением дозы и через 2 часа после введения дозы в SSV1 (W1D1), SSV2, SSV3, SSV4 и SSV5.

Образцы крови будут собраны для измерения концентрации атезолизумаба в сыворотке до введения дозы и в конце инфузии в SSV1 (W1D1), SSV2 и до введения дозы в SSV3, SSV4, SSV5 и SSV9, а также во время контрольного визита после лечения.

[00924] Когорты с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом для стадии повышения дозы:

Образцы крови будут получены для оценки ФК Соединения 1 и его потенциальных метаболитов:

В течение периода оценки DLT перед дозой и с часовыми интервалами до 6 часов после дозы на SSV1 (W1D1) и W3D7 (день 21); перед дозой в W1D2; перед дозой и через 2 часа после введения дозы в W2D1, W3D1 (SSV2) и W3D7.

После оценки DLT перед дозой и через 2 часа после введения дозы в W4D1, SSV3, SSV4, SSV5 и SSV7.

Образцы крови будут получены для измерения концентрации авелумаба в сыворотке:

Перед введением дозы и в конце инфузии в SSV1 (W1D1), SSV2 (W3D1), SSV3, SSV5, SSV9, SSV13 и во время контрольного визита после лечения.

Стадия расширения когорты:

Образцы крови будут получены для Соединения 1 и его потенциальных метаболитов перед введением дозы и через 2 часа после введения дозы в SSV1 (W1D1), SSV2 (W3D1), SSV3, SSV4, SSV5 и SSV7.

Образцы крови будут собраны для измерения концентрации авелумаба в сыворотке до введения дозы и в конце инфузии в SSV1 (W1D1), SSV2 (W3D1) и до введения дозы в SSV3, SSV5, SSV9, SSV13, а также во время контрольного визита после лечения.

[00925] ОЦЕНКИ ИММУНОГЕННОСТИ

[00926] Образцы крови будут получены от всех субъектов в когорте с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом на стадии повышения дозы и на стадии расширения когорты для оценки иммуногенности до введения дозы в SSV1

(W1D1), SSV3, SSV5, SSV9 и во время контрольных посещений после лечения.

[00927] Образцы крови будут получены от всех субъектов в когорте с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом на стадии повышения дозы и на стадии расширения когорты для оценки иммуногенности до введения дозы в SSV1 (W1D1), SSV3, SSV5, SSV9 и SSV9 и во время контрольных посещений после лечения.

[00928] Оценка иммуногенности не требуется для субъектов, получающих монотерапию Соединением 1.

[00929] ОЦЕНКИ БИОМАРКЕРОВ

[00930] Образцы периферической крови будут получены для когорт, получающих монотерапию или комбинированную терапию.

[00931] Для всех субъектов, кроме тех, кто входит в когорты биомаркеров, опухолевая ткань (самая последняя архивная ткань) будет получена до первой дозы исследуемого препарата. Если архивная ткань недоступна, будет взята биопсия свежей опухоли, если ее можно безопасно получить.

[00932] Для субъектов в когортах с биомаркерами свежая биопсия опухоли и кожи будет получена до первой дозы исследуемого препарата и примерно через 4 недели после первой дозы. Если субъектам требуется биопсия опухоли при скрининге, эта скрининговая биопсия должна быть завершена по крайней мере за 7 дней до начала исследуемого лечения, и у субъектов должно наблюдаться полное заживление ран до получения первой дозы Соединения 1. Введение дозы Соединения 1 будет прервано за 48 часов до сбора биопсии на 28-й день (биопсия на 29-й день для когорт с комбинацией с авелумабом) с адекватным временем [7 дней минимум], чтобы обеспечить полное заживление раны после биопсии во время лечения до возобновления исследуемого лечения.

[00933] Исследовательский анализ может включать в себя следующее:

Геномный анализ и анализ экспрессии (например, мутационные изменения, мутационная нагрузка опухоли [TMB], несоответствующее восстановление/микросателлитная нестабильность [MMR/MSI] и т.д.)

Исходная экспрессия важных мишеней

Если биопсия опухоли получена и получено согласие, исследовательский анализ может включать, но не ограничиваясь ими, изменения соответствующих биомаркеров

Фармакогенетические анализы

Анализ биомаркеров плазмы

Профилирование иммунных клеток (например, Т-клетки, моноциты, другие соответствующие типы клеток)

Другие анализы, относящиеся к конкретным показаниям (например, метаболомика, циркулирующие опухолевые клетки [CTC], циркулирующая опухолевая ДНК [ctDNA])

[00934] Образцы также могут быть использованы для разработки анализа, чтобы облегчить идентификацию новых биомаркеров. Сбор образцов биомаркеров может быть прекращен досрочно или частота взятия образцов может быть изменена по усмотрению Спонсора.

[00935] СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

[00936] Количество субъектов в когорте повышения дозы одного агента было выбрано на основе хорошо зарекомендовавшего себя пробного дизайна повышения дозы «3+3» фазы 1. Субъектов зачисляют в когорты по схеме «3+3», при этом каждая когорта первоначально состояла из 3 субъектов и потенциально расширялась до 6 субъектов в зависимости от количества наблюдаемых случаев DLT. Кроме того, Комиссия по анализу когорт может решить, что должны быть вовлечены дополнительные 6 субъектов при любом уровне дозы, включая MTD/RD (всего до 18 субъектов) для получения дополнительных данных о безопасности или фармакокинетике.

[00937] На стадии повышения дозы для Соединения 1 в комбинации с атезолизумабом или в комбинации с авелумабом будет использоваться дизайн исследования «скользящая шестерка» для определения MTD/RD и/или MAD для Соединения 1. Дизайн допускает одновременный набор 6 субъектов в когорту безопасности. Для установления MTD/RD для комбинированной терапии может быть вовлечено 6 дополнительных субъектов.

[00938] Обобщения будут сосредоточены на АЕ и ответе опухоли по когортам. Нежелательные явления будут сведены в таблицу по классу системы органов (SOC, system organ class) и предпочтительному термину (PT, preferred term) согласно Медицинскому словарю регуляторной деятельности (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities). Выбранные лабораторные параметры будут обобщены.

[00939] Каждая когорта на стадиях расширения когорты только для Соединения 1 и для комбинированной терапии, за исключением когорты Н и когорты I, будет использовать оптимальную двухэтапную схему Саймона (Simon 1989), предполагающую мощность 80% и односторонний α 5%.

[00940] Для когорты Н и когорты I расчет размера выборки основан на точном подходе по отношению к оценке Каплана-Мейера шестимесячной ВБП. Целью этого метода является оценка этого параметра с заданным уровнем точности. Для когорты Н обоснование этого подхода основано на том факте, что в этой популяции не ожидаются объективные ответы опухоли с использованием TKI VEGFR. Для когорты I обоснование основано на том факте, что авелумаб продемонстрировал улучшение ВБП в этой популяции пациентов.

[00941] Когорты расширения для однокомпонентной терапии

[00942] Когорта А и В с единственным агентом: для оценки однокомпонентной терапии Соединением 1 в каждой из расширенных когорт А и В ссRCC и пссRCC, максимальная частота объективных ответов (ЧОО) определено неэффективного лекарства (p_0) принимается равной 1% в соответствии с нулевой гипотезой, а минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) принимается равной 12% в соответствии с альтернативной гипотезой. Четырнадцать субъектов будут зачислены на Стадию 1 каждой из этих когорт. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если из этих 14 субъектов не будет отвечающих на лечение. В данной когорте, если есть хотя бы

один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 18 субъектов будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 32 субъектов в этой когорте будет по крайней мере два отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 87%.

[00943] Когорта С с единственным агентом: для оценки однокомпонентной терапии Соединением 1 в расширенной когорте С HR+BC, максимальная ЧОО определенно неэффективного лекарственного средства (p_0) принимается равной 1% при нулевой гипотезе и минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) должна быть 9% при альтернативной гипотезе. Девятнадцать субъектов будут зачислены на Стадию 1 этой когорты. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если среди этих 19 субъектов не будет отвечающих на лечение. Если есть хотя бы один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 24 субъекта будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 43 субъектов в этой когорте будет по крайней мере два отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 83%.

[00944] Когорта D с единственным агентом: для оценки однокомпонентной терапии Соединением 1 в расширенной когорте D mCRPC, максимальная ЧОО определенно неэффективного лекарственного средства (p_0) принимается равной 1% при нулевой гипотезе и минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) должна быть 10% при альтернативной гипотезе. Семнадцать субъектов будут зачислены на Стадию 1 этой когорты. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если из этих 17 субъектов не будет отвечающих на лечение. Если есть хотя бы один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 22 субъекта будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 39 субъектов в этой когорте будет по крайней мере два отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 85%.

[00945] Когорта с единственным агентом Н-В: Субъекты, зачисленные в когорту Н, будут рандомизированы между когортой Н-А (Соединение 1+атезолизумаб) и когортой Н-В (только Соединение 1). Расчет размера когорты основан на оценке ожидаемой частоты ВВП через 6 месяцев с использованием гибридной оценки Каплана-Мейера с экспоненциальным хвостом. Размер выборки из 40 субъектов для каждой когорты (всего 80) был выбран таким образом, чтобы получить приемлемую среднюю разницу между пределом продукта Каплана-Мейера ВВП через 6 месяцев и нижним односторонним 90% доверительным интервалом для того же момента времени. Средняя разница между показателем предела продукта Каплана-Мейера ВВП через 6 месяцев и нижним односторонним 90% доверительным интервалом была рассчитана с помощью моделирования. Всего при моделировании было выполнено 2500 симуляций. Для расчета размера выборки использовалась скорость набора 5 субъектов в месяц и минимальное последующее наблюдение после последнего зарегистрированного субъекта в течение 6

месяцев. Кроме того, предполагается, что общая медиана ВВП составляет 3 месяца (соответствует 25% 6-месячному показателю ВВП). Исходя из этих предположений, средняя полуширина одностороннего 90% ДИ составляет 7,2% для данных, полученных при экспоненциальном распределении.

[00946] Когорта J-B с единственным агентом: для оценки комбинированной терапии с Соединением 1 в расширенной когорте J mUC (ICI-рефрактерная), максимальная ЧОО определенно неэффективного лекарственного средства (p_0) принимается равной 5% при нулевой гипотезе и минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) должна быть 20% при альтернативной гипотезе. Десять (10) субъектов будут зачислены на Стадию 1 каждой когорты (JA и J-B). Когорта будет остановлена за бесполезностью, если из этих 10 субъектов не будет отвечающих на лечение. Если есть хотя бы один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 19 субъектов будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 29 субъектов в этой когорте будет по крайней мере 4 отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 60%.

[00947] Расширенные когорты с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом

[00948] Комбинированная когорта E: для оценки комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом в расширенной когорте E pccRCC предполагается, что максимальная частота объективных ответов (ЧОО) заведомо неэффективного препарата (p_0) составляет 1% в соответствии с нулевой гипотезой, а минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) принимается равной 18% в соответствии с альтернативной гипотезой. Девять субъектов будут зачислены на Стадию 1 каждой из этих когорт. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если из этих 9 субъектов не будет отвечающих на лечение. В данной когорте, если есть хотя бы один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 12 субъектов будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 21 субъекта в этой когорте будет по крайней мере два отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 91%.

[00949] Комбинированная когорта F: для оценки комбинированной терапии Соединением 1+атезолизумабом в расширенной когорте F HR+ BC предполагается, что максимальная ЧОО заведомо неэффективного препарата (p_0) составляет 1% в соответствии с нулевой гипотезой, а минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) принимается равной 10% в соответствии с альтернативной гипотезой. Семнадцать субъектов будут зачислены на Стадию 1 этой когорты. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если из этих 17 субъектов не будет отвечающих на лечение. Если есть хотя бы один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 22 субъекта будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 39

субъектов в этой когорте будет по крайней мере два отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 85%.

[00950] Комбинированная когорта G: для оценки комбинированной терапии Соединением 1+атеволизумабом в расширенной когорте G mCRPC предполагается, что максимальная ЧОО заведомо неэффективного препарата (p_0) составляет 1% в соответствии с нулевой гипотезой, а минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) принимается равной 15% в соответствии с альтернативной гипотезой. Одиннадцать субъектов будут зачислены на Стадию 1 этой когорты. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если из этих 11 субъектов не будет отвечающих на лечение. Если есть хотя бы один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 15 субъектов будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 26 субъектов в этой когорте будет по крайней мере два отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 89%.

[00951] Когорта с комбинированной терапией H-A: Субъекты, зачисленные в когорту H, будут рандомизированы между когортой H-A (Соединение 1+атеволизумаб) и когортой H-B (только Соединение 1). Расчет размера когорты основан на оценке ожидаемой частоты ВБП через 6 месяцев с использованием гибридной оценки Каплана-Мейера с экспоненциальным хвостом. Размер выборки из 40 субъектов для каждой когорты (всего 80) был выбран таким образом, чтобы получить приемлемую среднюю разницу между пределом продукта Каплана-Мейера ВБП через 6 месяцев и нижним односторонним 90% доверительным интервалом для того же момента времени. Средняя разница между показателем предела продукта Каплана-Мейера ВБП через 6 месяцев и нижним односторонним 90% доверительным интервалом была рассчитана с помощью моделирования. Всего при моделировании было выполнено 2500 симуляций. Для расчета размера выборки использовалась скорость набора 5 субъектов в месяц и минимальное последующее наблюдение после последнего зарегистрированного субъекта в течение 6 месяцев. Кроме того, предполагается, что общая медиана ВБП составляет 3 месяца (соответствует 25% 6-месячному показателю ВБП). Исходя из этих предположений, средняя полуширина одностороннего 90% ДИ составляет 7,2% для данных, полученных при экспоненциальном распределении.

[00952] Расширенные когорты с комбинированной терапией Соединением 1+авелумабом

[00953] Когорта I с комбинированной терапией: для оценки комбинированной терапии Соединением 1+авелумаб в когорте I поддерживающей терапии UC, расчет размера когорты основан на оценке ожидаемой частоты ВБП через 6 месяцев с использованием гибридной оценки Каплана-Мейера с экспоненциальным хвостом. Размер когорты из 50 субъектов был выбран таким образом, чтобы получить приемлемую среднюю разницу между пределом продукта Каплана-Мейера ВБП через 6 месяцев и нижним

односторонним 90% доверительным интервалом для того же момента времени. Средняя разница между показателем предела продукта Каплана-Мейера ВБП через 6 месяцев и нижним односторонним 90% доверительным интервалом была рассчитана с помощью моделирования. Всего при моделировании было выполнено 2500 симуляций. Для расчета размера выборки использовалась скорость набора 5 субъектов в месяц и минимальное последующее наблюдение после последнего зарегистрированного субъекта в течение 6 месяцев. Кроме того, предполагается, что общая медиана ВБП составляет 6 месяца (соответствует 50% 6-месячному показателю ВБП). Исходя из этих предположений, средняя полуширина одностороннего 90% ДИ составляет 8,2% для данных, полученных при экспоненциальном распределении.

[00954] Когорта с комбинированной терапией J-A: Субъекты, зачисленные в когорту J, будут рандомизированы между когортой J-A (Соединение 1+авелумаб) и когортой J-B (только Соединение 1). Для оценки расширенной когорты J mUC (ICI-рефрактерная), максимальная ЧОО определенно неэффективного лекарственного средства (p_0) принимается равной 5% при нулевой гипотезе и минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) должна быть 20% при альтернативной гипотезе. Десять (10) субъектов будут зачислены на Стадию 1 каждой когорты. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если среди этих 10 субъектов не будет отвечающих на лечение. Если есть хотя бы один отвечающий на лечение на Стадии 1, то дополнительные 19 субъектов будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 29 субъектов (58 в общем) в этой когорте будет по крайней мере 4 отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 60%.

[00955] Комбинированная когорта K: для оценки комбинированной терапии Соединением 1+авелумабом в расширенной когорте K mUC (рефрактерная к платине) предполагается, что максимальная ЧОО заведомо неэффективного препарата (p_0) составляет 10% в соответствии с нулевой гипотезой, а минимальная клинически значимая частота ответа эффективного препарата (p_1) принимается равной 30% в соответствии с альтернативной гипотезой. Десять (10) субъектов будут зачислены на Стадию 1 каждой когорты. Когорта будет остановлена за бесполезностью, если из этих 10 субъектов не будет 2 отвечающих на лечение. Если есть хотя бы 2 отвечающих на лечение на Стадии 1, то дополнительные 19 субъектов будут зачислены на Стадию 2. Когорта будет считаться успешной, если из 29 субъектов в этой когорте будет по крайней мере 6 отвечающих на лечение. Вероятность остановки досрочно после Стадии 1 при нулевой гипотезе, т.е. для неэффективного лекарственного средства, почти равна 74%.

[00956] Методология

[00957] Будут предоставлены описательные статистические данные для оценок ЧОО, продолжительности ответа и выживаемости без прогрессирования (ВБП) для стадии расширения когорты. ЧОО также будет оцениваться для каждой когорты на стадии повышения дозы.

[00958] Все субъекты будут отслеживаться на предмет общей выживаемости (ОВ), и оценки ОВ будут предоставлены для когорт на стадиях повышения дозы и расширения когорты.

[00959] Размер выборки может быть увеличен до дополнительных 25%, если анализ накопленных данных показывает, что пандемия COVID-19 привела к увеличению числа случаев выбывания из исследования или несоблюдения требований до такой степени, что возможность адекватной оценки конечных точек исследования может быть утеряна.

Пример 34: Исследование безопасности и фармакокинетики Соединения 1 и авелумаба в качестве комбинированной терапии у субъектов с прогрессирующей уротелиальной карциномой

[00960] Это первое исследование на людях (FII) оценивает безопасность, переносимость и предварительную противоопухолевую активность Соединения 1 в комбинации с авелумабом.

[00961] Авелумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1 (IgG1), которое нацелено на лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1) и ингибирует взаимодействие между PD-L1 и его рецепторами, рецептором запрограммированной смерти 1 (PD-1).

[00962] Инфузия авелумаба была одобрена регулирующими органами в США, Европейском Союзе и других регионах в качестве монотерапии для пациентов с карциномой Меркеля в сочетании с химиотерапией при распространенной стадии мелкоклеточного рака легкого (ES-SCLC, extensive-stage small cell lung cancer), в комбинации с акситинибом для лечения первой линии у людей с прогрессирующим почечно-клеточным раком.

[00963] Основываясь на целевом профиле Соединения 1, ингибитора множественных RTK, участвующих в пролиферации опухолевых клеток, неоваскуляризации и регуляции иммунных клеток, а также на его продемонстрированной доклинической и предварительной клинической пользе, существует четкое обоснование для оценки Соединения 1 и в сочетании с авелумабом в качестве потенциальной новой возможности лечения субъектов с прогрессирующей уротелиальной карциномой.

Расширение когорты 1

[00964] В это исследование фазы 1 будут включены пациенты с прогрессирующей уротелиальной карциномой, получившие двойную химиотерапию на основе препаратов платины первой линии. Это нерандомизированная несравнительная когорта пациентов с Соединением 1+авелумаб в качестве поддерживающей терапии. Количество субъектов составляет около 30-40.

[00965] Целями исследования являются определение безопасности и переносимости комбинации Соединения 1+авелумаба и определение предварительной эффективности комбинации.

[00966] Критерии включения по конкретному заболеванию:

Гистологически подтвержденный, нерезектабельный, местнораспространенный или

метастатический переходо-клеточный рак уротелия (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря, уретру)

Стадия IV заболевания в соответствии с критериями стадирования TNM AJCC (8^e издание, 1 января 2018 г.) на дату начала химиотерапии первой линии на основе препаратов платины

Архивная опухолевая ткань или свежеполученная опухолевая ткань с помощью биопсии иглой с сердечником или иссечения для тестирования статуса экспрессии PD-L1

Измеряемое заболевание до начала химиотерапии первой линии по RECIST 1.1

Должен пройти предшествующую двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины (гемцитабин+цисплатин и/или гемцитабин+карбоплатин) не менее 4 циклов, но не более 6 циклов. Никакой другой режим химиотерапии не допускается в качестве химиотерапии первой линии.

Последняя доза химиотерапии первой линии должна быть получена не менее чем за 4 недели и не более чем за 10 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Должен иметь рентгенологически подтвержденный CR, PR или SD по RECIST 1.1 по оценке исследователя после завершения 4-6 циклов двухкомпонентной химиотерапии на основе платины.

Расчетный клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин, как рассчитано с использованием уравнения Кокрофта-Голта или путем 24-часового сбора мочи для определения клиренса креатинина.

АСТ/АЛТ ≤ 3 x ВГН (для субъектов с метастазами в печень АСТ/АЛТ ≤ 5 x ВГН); общий билирубин $\leq 1,5$ x ВГН.

[00967] Критерии исключения по конкретному заболеванию:

Субъекты с прогрессирующим заболеванием по RECIST 1.1 после двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины первой линии для уротелиальной карциномы.

Предшествующая адьювантная или неоадьювантная системная противораковая терапия в течение 12 месяцев после первой дозы исследуемого препарата.

Предшествующая иммунотерапия ИЛ-2, ИФН- α или любым антителом против PD-1, против PD-L1, против PD-L2, против CD137 или против CTLA-4 (включая ипилимумаб) или любым другим антителом или лекарственным средством, специально нацеленным на стимуляцию Т-клеток или иммунную контрольную точку.

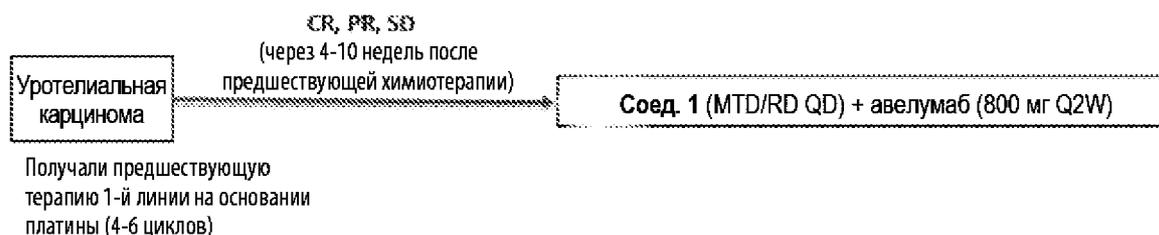
[00968] Процесс регистрации:

[00969] Зачисление в исследование должно происходить не ранее, чем через 4 недели, но не более чем через 10 недель после даты введения последней дозы двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины первой линии. Субъекты начнут прием исследуемого препарата (цикл 1, день 1) в течение 3 дней после регистрации.

[00970] Подтверждающее сканирование после химиотерапии для включения в исследование должно быть выполнено в течение 28 дней до запланированного включения в исследование для оценки статуса ответа после двухкомпонентной химиотерапии на

основе препаратов платины первой линии.

[00971] На следующей диаграмме показан дизайн этого исследования:



Расширение когорты 2

[00972] В этом исследовании оценивают комбинацию Соединения 1+авелумаб в качестве терапии второй или третьей линии после двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины у пациентов с прогрессирующей уротелиальной карциномой. Это рандомизированная сравнительная когорта с Соединением 1+авелумаб по сравнению с Соединением 1+BSC. Количество субъектов для каждой группы составляет около 30-40.

[00973] Целями исследования являются определение безопасности и переносимости комбинации Соединения 1+авелумаба в сравнении с Соединением 1 отдельно и определение предварительной эффективности комбинации в сравнении с Соединением 1 отдельно.

[00974] Критерии включения по конкретному заболеванию:

Гистологически подтвержденный, нерезектабельный, местнораспространенный или метастатический переходо-клеточный рак уротелия (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря, уретру)

Стадия IV заболевания в соответствии с критериями стадирования TNM AJCC (8^е издание, 1 января 2018 г.)

Архивная опухолевая ткань или свежеполученная опухолевая ткань с помощью биопсии иглой с сердечником или иссечения для тестирования статуса экспрессии PD-L1

Измеряемое заболевание по RECIST 1.1

Должно быть прогрессирование после предшествующей двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины первой линии (гемцитабин+цисплатин и/или гемцитабин+карбоплатин).

Субъекты могли ранее получать неоадьювантную или адьювантную платиносодержащую терапию, если заболевание рецидивировало < 12 месяцев с момента окончания последней терапии.

Должен получить не более 3 предшествующих режимов лечения прогрессирующей уротелиальной карциномы. Обратите внимание, что разрешена предшествующая терапия конъюгированными агентами антитело-лекарственное средство.

Расчетный клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин, как рассчитано с использованием уравнения Кокрофта-Голта или путем 24-часового сбора мочи для определения клиренса креатинина

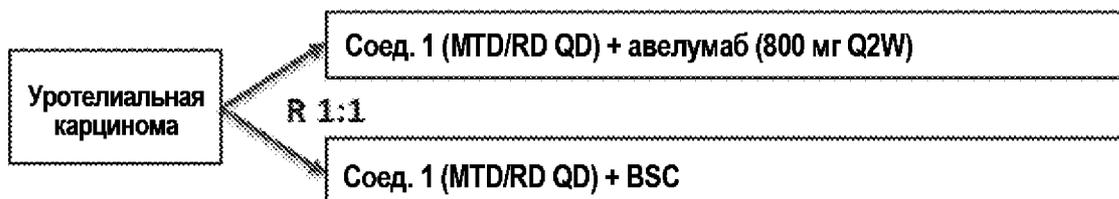
АСТ/АЛТ ≤ 3 x ВГН, общий билирубин $\leq 1,5$ x ВГН

[00975] Критерии исключения по конкретному заболеванию:

Предшествующая терапия Соединением 1 или кабозантинибом

Предшествующая иммунотерапия ИЛ-2, ИФН- α или любым антителом против PD-1, против PD-L1, против PD-L2, против CD137 или против CTLA-4 (включая ипилимумаб) или любым другим антителом или лекарственным средством, специально нацеленным на костимуляцию Т-клеток или пути иммунных контрольных точек.

[00976] На следующей диаграмме показан дизайн этого исследования:



Стадия повышения дозы

[00977] При необходимости будет реализован этап повышения дозы. На этом этапе определяют безопасность, переносимость и MTD/RD комбинации Соединения 1+авелумаба. Количество субъектов составляет около 18. Будет два этапа повышения дозы с использованием пробного дизайна «3+3»:

Уровень дозы 1 (DL1): Безопасная доза Соединения 1 ниже MTD/RD из продолжающегося исследования фазы 1 Соединения 1.

DL2: MTD/RD из продолжающегося исследования фазы 1 Соединения 1.

[00978] На следующей диаграмме показан дизайн этого исследования:



Пример 35: Исследование безопасности и эффективности Соединения 1 в сочетании с иммуноонкологическими агентами с повышением дозы и расширением когорты у субъектов с нерезектабельными прогрессирующими или метастатическими солидными опухолями

[00979] Рецепторные тирозинкиназы (RTK) играют важную роль в ряде клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, выживание и миграцию (Bhullar et al 2018). Нарушение регуляции, приводящее к повышенной экспрессии киназы или конститутивной активации, связано с онкогенезом. Кроме того, известно, что несколько RTK способствуют регуляции противоопухолевого иммунного ответа (Paolino and Penninger 2016). В результате ингибирование RTK дает веские основания для разработки новых методов лечения рака. Кроме того, антитела, нацеленные на белки контрольной точки PD(L)1 или CTLA-4, ингибирующие Т-клетки, продемонстрировали мощную противоопухолевую активность в качестве отдельных агентов или в комбинированной терапии и одобрены для

лечения различных опухолей, включая рак мочевого пузыря, такой как почечно-клеточная карцинома (RCC) и уротелиальная карцинома (UC). Несмотря на широкую применимость агентов, нацеленных на PD(L)1 и CTLA-4, существует значительная вариабельность результатов лечения одобренными ингибиторами контрольных точек, и только у части пациентов с поздней стадией заболевания наблюдается длительный ответ и возможность излечения от раковых заболеваний. Считается, что цитокины, которые действуют на Т-клетки, способствуя выживанию, пролиферации и иммунным ответам памяти, дают вклад в длительную противоопухолевую активность. Бемпегальдеслейкин (BEMPEG) представляет собой пегилированную форму цитокина ИЛ-2, который, как было показано, индуцирует пролиферацию и активацию цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров в крови и микроокружении опухоли, включая повышенную экспрессию PD-1. В настоящее время BEMPEG оценивается для лечения нескольких типов опухолей, и в сочетании с одобренным агентом, нацеленным на PD-1, ниволумабом, по-видимому, увеличивает частоту ответа опухоли с непрекрывающимся профилем безопасности. Несмотря на успехи в иммунотерапии, гетерогенное микроокружение опухоли, низкая иммуногенность опухоли, а также дефицит и истощение Т-клеток являются барьерами для стойкого противоопухолевого иммунитета. Новая комбинированная терапия с использованием различных типов иммуномодулирующих агентов, таких как ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, ингибиторы иммунных контрольных точек PD(L)1 или CTLA-4, а также цитокины, стимулирующие иммунные клетки, такие как BEMPEG, показывает многообещающие клинические результаты и является центром разработки новых комбинированных противоопухолевых терапий для пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями.

[00980] Соединение 1 представляет собой новый, мощный, перорально биодоступный низкомолекулярный ингибитор нескольких RTK, включая MET, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2) AXL и MER (представителей семейства TAM). Ингибирование опухолевого ангиогенеза путем блокирования сигнального пути VEGFR является терапевтической мишенью для контроля роста, инвазии и метастазирования рака. MET и AXL играют важную роль в резистентности к антиангиогенной терапии. Рецепторы семейства TAM являются негативными иммунными регуляторами и стали объектом внимания в качестве мишеней для иммунотерапии рака. Рецепторы TAM ингибируют различные типы иммунных клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры (NK), NKT-клетки и косвенно Т-клетки. Следовательно, ингибирование передачи сигналов TAM может способствовать противоопухолевой активности на разных уровнях иммунитета. Полагают, что нацеливание лекарственных средств на семейство киназ VEGFR/TAM способствует созданию благоприятной для иммунитета среды, что может усиливать ответ на ингибиторы иммунных контрольных точек. В доклинической мышинной сингенной модели карциномы толстой кишки (MC38) комбинация Соединения 1 с антителом к PD-1 продемонстрировала преимущество в активности ингибирования роста опухоли по сравнению с носителем или

одним из агентов по отдельности. В продолжающемся первом клиническом исследовании фазы 1 на людях (FII) Соединения 1-001 (NCT03845166) в настоящее время оценивают безопасность и предварительную клиническую активность Соединения 1 в качестве монотерапии и в виде комбинированной терапии с ICI атезолизумабом PD-L1. По состоянию на апрель 2021 г. продолжается повышение дозы Соединения 1 в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с атезолизумабом: 20 субъектов были включены в когорты монотерапии Соединением 1 с семью уровнями доз (PIB Соединения 1: 10, 20 мг п/о qd; таблетки: 20, 40, 80, 100, 140 мг п/о qd); 9 субъектов были зарегистрированы в когорты с комбинированной терапией Соединением 1+атезолизумабом с двумя уровнями доз (Соединение 1 40 мг и 80 мг п/о qd+атезолизумаб 1200 мг q3w). Один случай DLT наблюдался среди завершенных уровней дозы: у одного субъекта в когорте пациентов, получавших однократное повышение дозы Соединения 1 в дозе 140 мг п/о qd, наблюдалась неконтролируемая гипертензия 3 степени, которая привела к неспособности принять $\geq 75\%$ от общей запланированной дозы Соединения 1 на период оценки DLT. В текущих когортах с повышением дозы комбинации Соединения 1+атезолизумаба DLT не наблюдалось, при этом 80 мг Соединения 1 являлись самой высокой дозой, оцененной на данный момент. Нежелательные явления, о которых сообщалось до сих пор, указывают на то, что Соединение 1 хорошо переносится как в качестве отдельного агента, так и в комбинации с терапией ICI. Фармакокинетические (ФК) результаты исследования FII фазы 1 показывают, что Соединение 1, вводимое в виде таблетки, имеет короткий конечный период полувыведения в стационарном состоянии, составляющий примерно 24-28 часов, что благоприятно для лечения нежелательных явлений (АЕ) в виде монотерапии и в виде комбинированной терапии. Соединение 1 также продемонстрировало обнадеживающую клиническую активность в качестве монотерапии и в сочетании с терапией ICI в продолжающемся исследовании FII фазы 1.

[00981] В этом клиническом исследовании фазы 1b Соединения 1-002 оценивают безопасность, переносимость, ФК, фармакодинамику и предварительную противоопухолевую активность Соединения 1 отдельно, в комбинации с ниволумабом (дублет) и в виде триплета либо с ипилимумабом, либо с ВЕМРЕГ. Было показано, что антитела, нацеленные на белки контрольной точки, ингибирующие Т-клетки, PD-(L)1 или белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), усиливают иммунный ответ против опухолевых клеток и являются частью стандарта лечения различных раковых заболеваний. Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело (mAb) полностью человеческого иммуноглобулина G4 (IgG4), которое связывается с рецептором мембраны клеточной поверхности PD-1, отрицательной регуляторной молекулой, временно экспрессируемой после активации Т-клеток и на хронически стимулированных Т-клетках, характеризующихся «истощением» фенотипа. За счет ингибирования взаимодействия PD-1 с его лигандами (PD-L1 и PD-L2) ниволумаб продемонстрировал способность генерировать усиление противоопухолевого иммунного ответа и улучшение выживаемости онкологических больных. Ниволумаб был одобрен в

качестве монотерапии и в комбинации с ипилимумабом для лечения нескольких типов рака, включая RCC (Opdivo US PI).

[00982] Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное каппа-антитело IgG1, которое связывается с антигеном белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), экспрессируемого на субпопуляции Т-клеток человека. Предполагаемый механизм действия ипилимумаба заключается в интерференции взаимодействия CTLA-4 с молекулами B7 на антигенпрезентирующих клетках с последующей блокадой ингибирующей модуляции активации Т-клеток, стимулируемой взаимодействием CTLA4/B7. Ипилимумаб был одобрен в качестве монотерапии при меланоме и в комбинации с ниволумабом для лечения других солидных опухолей, включая RCC (Yervoy® US PI).

[00983] Несмотря на клинический успех агентов, нацеленных на PD-(L)1 и CTLA-4, в качестве новых противоопухолевых терапий, у большинства пациентов с поздней стадией рака все еще не достигается долгосрочный эффект. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ), могут способствовать иммунотерапии рака, улучшая праймирование антигена и увеличивая количество эффекторных иммунных клеток и усиливая их цитолитическую активность. Поэтому считается, что эти цитокины способствуют длительной противоопухолевой активности. ИЛ-2 играет важную роль в активации и размножении Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров (NK-клеток). Системное введение рекомбинантного ИЛ-2 в эффективной дозе для иммунотерапии рака было затруднительным из-за его профиля токсичности.

[00984] Бемпегальдеслейкин (BEMPEG, NKTR-214) представляет собой исследуемый CD122-предпочтительный агонист пути ИЛ-2, который использует клинически проверенный путь ИЛ-2 для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа (Ventebibel 2019). BEMPEG состоит из рекомбинантного человеческого ИЛ-2, конъюгированного в среднем с шестью высвобождаемыми цепями полиэтиленгликоля (ПЭГ) (Charych 2016, Charych 2017). Постепенное высвобождение цепей ПЭГ в организме дает ряд все более активных конъюгатов ИЛ-2 для достижения устойчивой концентрации активного лекарства и стабильной активности (Charych 2016, Charych 2017). По сравнению с нативным ИЛ-2 расположение цепей ПЭГ предписывает бемпегальдеслейкину преимущественно связываться с гетеродимерным бета-гамма-комплексом рецептора ИЛ-2 (IL-2R $\beta\gamma$; CD122/CD132) по сравнению с гетеротримерным комплексом IL-2R $\alpha\beta\gamma$ (Charych 2016, Charych 2017). При внутривенном (в/в) введении цепи ПЭГ медленно высвобождаются с образованием активных соединений, родственных бемпегальдеслейкину (в основном 2-ПЭГ-ИЛ-2 и 1-ПЭГ-ИЛ-2), которые имеют пиковую концентрацию в плазме через от 24 до 48 часов после инфузии. Медленное образование 2-ПЭГ-ИЛ-2 и 1-ПЭГ-ИЛ-2 значительно смягчает быстро наступающую системную токсичность, связанную с цитокинами, обусловленную высокими дозами ИЛ-2.

[00985] В доклинических исследованиях BEMPEG продемонстрировал терапевтическую синергию с направленной терапией против PD-1 и против CTLA-4, о чем

свидетельствует значительное увеличение системных и внутриопухолевых CD8+ Т-клеток. Кроме того, лечение ВЕМРЕГ значительно уменьшало количество внутриопухолевых регуляторных Т-клеток (Sharma et al 2020). В исследовании фазы 1 комбинация ВЕМРЕГ с ниволумабом хорошо переносилась без дозолимитирующей токсичности (Diab et al 2020). Комбинация ниволумаба с ВЕМРЕГ продемонстрировала обнадеживающую предварительную активность при множественных типах солидных опухолей и, по-видимому, не увеличивала частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений (АЕ), обусловленных ниволумабом. Ниволумаб в комбинации с ВЕМРЕГ в настоящее время оценивается при множестве различных типов опухолей, включая RCC (NCT03729245), UC (NCT03785925, NCT04209114) и меланому (NCT03635983).

[00986] Основываясь на целевом профиле Соединения 1, ингибитора нескольких РТК, участвующих в пролиферации опухолевых клеток, неоваскуляризации и регуляции иммунных клеток, а также на его продемонстрированной доклинической и предварительной клинической пользе, существует четкое обоснование для оценки Соединения 1 в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с различными иммуномодулирующими агентами (ниволумаб, ипилимумаб, ВЕМРЕГ) в качестве потенциальной новой возможности лечения пациентов с прогрессирующими солидными опухолями, в том числе опухолями мочеполовой системы.

[00987] В этом исследовании фазы 1b Соединение 1 в качестве монотерапии и в комбинированной терапии с иммуномодулирующими агентами ниволумабом, ипилимумабом и ВЕМРЕГ будет оцениваться как потенциальная новая противораковая терапия для субъектов с прогрессирующими солидными опухолями. Комбинированная терапия VEGFR-ТКИ и ниволумабом с ипилимумабом или без него имеет клинический опыт с управляемыми профилями безопасности, наблюдаемыми как для двойных, так и для тройных схем. Обнадеживающие предварительные клинические данные для комбинации ниволумаба с ВЕМРЕГ сопровождалась комбинированным профилем безопасности, существенно не отличающимся от любого из препаратов по отдельности, что позволяет предположить, что добавление VEGFR-ТКИ к этой комбинированной терапии может привести к дальнейшему улучшению клинической активности с сохранением переносимости. Короткий период полувыведения Соединения 1 может способствовать быстрому лечению АЕ для улучшения переносимости при комбинировании с другими иммуномодулирующими агентами по два и по три.

Обоснование выбора показаний к опухолям для стадии расширения когорты

1. Комбинированная терапия Соединением 1 при почечно-клеточной карциноме (светлоклеточная и несветлоклеточная)

[00988] В США ежегодно диагностируется около 65000 новых случаев RCC; это седьмой по распространенности вид рака в мире (Noone et al 2018, Muglia and Prando 2015). Наиболее распространенным вариантом RCC является светлоклеточный RCC (ccRCC), который составляет 75% всех RCC. Несветлоклеточный RCC (nccRCC) состоит из множества гистологических подтипов, наиболее распространенными из которых являются

папиллярный (10%) и хромофобный RCC (5%). Хотя число пациентов, ежегодно умирающих от RCC, за последние 20 лет постепенно снижалось, 5-летняя выживаемость для пациентов с диагнозом метастазирование остается на уровне 11% (Noone et al 2018). Несмотря на недавние успехи в лечении, резистентность опухоли и ограниченная продлевающая жизнь терапия указывают на то, что необходимы дополнительные терапевтические возможности для улучшения исхода у пациентов с распространенным RCC.

Светлоклеточный RCC (ccRCC)

[00989] Для пациентов с прогрессирующим или метастатическим ccRCC парадигма лечения быстро развивалась за последние несколько лет (NCCN [Kidney Cancer v2.2021] 2021). RCC является высоковаккуляризированной опухолью, и генетические изменения, влияющие на ген-супрессор опухоли фон Хиппеля-Линдау в некоторых типах RCC, приводят к повышенной экспрессии VEGF и индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1), что обеспечивает научное обоснование использования агентов, нацеленных на VEGF в этом показании. Несколько клинических испытаний агентов, нацеленных на VEGF, продемонстрировали клиническую пользу у пациентов с распространенным RCC либо в качестве терапии первой линии, либо в качестве резервной терапии после прогрессирования при терапии первой или второй линии (Sutent® USPI, Cabometyx® USPI, Inlyta® USPI). Устойчивость к агентам, нацеленным на VEGFR, включает активацию альтернативных путей ангиогенеза, таких как сигнальный путь MET (Shojaei et al 2010), и приобретение фенотипа эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) раковых клеток (Landolt et al 2017, Bielecka et al 2014, Zhou et al 2016, Hammers et al 2010). EMT позволяет эпителиальным клеткам выйти из своей типичной биологической структуры, потерять межклеточную адгезию и, как следствие, усилить метастазирование опухолевых клеток. Кроме того, изменения в иммунном микроокружении опухоли могут способствовать резистентности к TKI, нацеленным на VEGFR (например, за счет увеличения инфильтрации опухолью иммуносупрессивных регуляторных T-клеток [Treg] и экспрессии PD-L1 [Liu et al 2015]). Рецепторы TAM (например, AXL и MER) играют важную роль в пролиферации, миграции, EMT и иммуносупрессии опухолевых клеток (Schoumacher and Burbridge 2017). Экспрессия AXL была связана с худшим прогнозом для пациентов с ccRCC (Zucca et al 2018) и, как было обнаружено, увеличивалась после терапии сунитинибом (Zhou et al 2016).

[00990] Агенты, нацеленные на иммунные контрольные точки, такие как PD-1 или CTLA-4, также продемонстрировали клинические преимущества у пациентов с распространенным ccRCC за счет активации противоопухолевой иммунной системы. Ниволумаб (моноклональное антитело к PD-1) в виде монотерапии или в комбинации с ипилимумабом (моноклональное антитело к CTLA-4) является стандартной терапией для пациентов с прогрессирующим ccRCC (Opdivo® USPI, Yervoy® USPI). Кроме того, комбинированная терапия VEGFR-TKI с агентами, нацеленными на PD-1/PD-L1, продемонстрировала значительное преимущество по сравнению с монотерапией, направленной только на любой из этих путей (Cabometyx® и Opdivo® USPI, Inlyta® и

Keytruda® USPI; Bavencio® и Keytruda® USPI). Кроме того, цитокиновый агент ИЛ-2 BEMPEG продемонстрировал очень обнадеживающую клиническую активность в исследовании фазы 1 в комбинации с ниволумабом, назначаемым субъектам с ccRCC в качестве терапии первой линии или терапии второй линии с величиной ЧОО 71% и 29%, соответственно (Diab et al 2020).

Несветлоклеточный RCC (nccRCC)

[00991] Для пациентов с несветлоклеточным RCC (nccRCC) стандарт лечения еще не установлен, поскольку он включает биологически уникальные подтипы (Zhang et al 2017). Рекомендации по лечению включают ингибиторы тирозинкиназы, нацеленные на VEGFR, в качестве монотерапии или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1/PD-L1 или моноклональным антителом к PD-1/PD-L1 в комбинации с моноклональным антителом к CTLA-4. Тем не менее, клинические данные в поддержку этих комбинированных методов лечения ограничены из-за отсутствия проспективной оценки этих схем при nccRCC (NCCN [Kidney Cancer v2.2021] 2021). Кроме того, частота ответов при некоторых типах nccRCC ниже, чем при ccRCC (Tannir et al 2016). Таким образом, пациенты с прогрессирующим nccRCC нуждаются в новых вариантах лечения, потенциально включающих комбинированную терапию агентами, нацеленными на VEGFR, с агентами, нацеленными на PD-1/PD-L1, и другими иммуностимулирующими цитокинами, такими как BEMPEG.

[00992] Таким образом, основываясь на механизме действия путем нацеливания на основные сигнальные пути, участвующие в RCC (VEGFR, MET), и обеспечения благоприятного для иммунитета микроокружения путем нацеливания на киназы семейства TAM (AXL, MER), участвующие в регуляции иммунного ответа на опухоли, Соединение 1 с его коротким периодом полувыведения является идеальным средством для оценки в качестве потенциального нового терапевтического варианта в сочетании с ниволумабом с ипилимумабом или без него или BEMPEG для лечения пациентов с прогрессирующим RCC.

2. Комбинированная терапия Соединением 1 при резистентном к кастрации раке предстательной железы (CRPC)

[00993] Рак предстательной железы является четвертым наиболее диагностируемым злокачественным новообразованием в мире после рака легких, молочной железы и толстой кишки (Bray et al 2018). Это самый распространенный вид рака среди мужчин во всем мире и вторая ведущая причина смерти от рака в США (Bashir 2015, US Cancer Statistics Working Group 2018). Аденокарцинома является наиболее распространенным гистологическим подтипом и обычно связана с повышением уровня ПСА в сыворотке. Метастатическое заболевание de novo (метастатический, чувствительный к кастрации рак предстательной железы [CSPC]) составляет 3-7% новых случаев рака предстательной железы в развитых странах, и заболеваемость им в США может расти из-за снижения популяционного эпиднадзора за уровнем ПСА (Dall'Era et al 2018). Приблизительно две трети мужчин с рентгенологически локализованным заболеванием излечиваются хирургическим путем

(радикальная простатэктомия) или лучевой терапией. У остальных будет наблюдаться рецидив, предвестником которого является повышение уровня ПСА, локальный рентгенологический рецидив и/или метастатическое заболевание.

[00994] Андроген-депривационная терапия (ADT) является основой лечения распространенного или метастатического рака предстательной железы из-за андрогенной зависимости этого заболевания. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) определяется либо как повышение уровня ПСА, либо как рентгенологически наблюдаемое прогрессирование во время или после ADT. Альтернативные методы лечения пациентов с метастатическим CRPC включают химиотерапию, иммунотерапию, ингибиторы рецепторов сигнального пути андрогенов и радионуклидную терапию. Химиотерапия доцетакселом в сочетании с преднизолоном продемонстрировала улучшение общей выживаемости по сравнению с митоксантроном в сочетании с преднизолоном у мужчин с прогрессирующим гормонорезистентным (резистентным к кастрации) заболеванием (Tannock et al 2004). Кабазитаксел, тубулин-связывающий таксан, также показал улучшенную ОВ по сравнению с митоксантроном у мужчин с метастатическим CRPC, ранее получавших доцетаксел (de Bono et al 2010). Совсем недавно кабазитаксел продемонстрировал превосходство над таргетной терапией, воздействующей на андрогены (абиратерон или энзалутамид), у пациентов с mCRPC, которые ранее получали доцетаксел и абиратерон или доцетаксел и энзалутамид (de Witt et al 2019).

[00995] Исследования новых гормональных терапий (NHT) абиратерона, энзалутамида, апалутамида и даролутамида, которые нацелены на сигнальный путь рецептора андрогена (AR), показали эффективность при метастатическом CRPC (NCCN [Prostate Cancer v1.2021] 2021). Абиратерон был одобрен в комбинации с преднизолоном для лечения метастатического CRPC как после, так и до лечения доцетакселом. В условиях метастатического CRPC после введения доцетаксела, улучшена медиана ОВ для абиратерона/преднизона по сравнению с плацебо/преднизолоном, а также медианная радиографическая ВБП (de Bono et al 2011). Точно так же в условиях метастатического CRPC до введения доцетаксела, улучшена медиана ОВ и медиана радиографической ВБП для абиратерона/преднизона по сравнению с плацебо/преднизолоном (Ryan et al 2015, Ryan et al 2013). После приема доцетаксела энзалутамид улучшал медиану и медиану радиографической ВБП по сравнению с плацебо (Scher et al, 2012). В условиях до введения доцетаксела энзалутамид улучшал медиану ОВ и медиану радиографической ВБП по сравнению с плацебо (Beer et al [Eur Urol] 2017, Beer et al 2014).

[00996] Заметная экспрессия MET наблюдалась в первичных и метастатических карциномах предстательной железы (Pisters et al 1995, Humphrey et al 1995) с доказательствами более высоких уровней экспрессии в костных метастазах по сравнению с метастазами в лимфатические узлы или первичными опухолями (Knudsen et al 2002, Zhang et al 2010). Сверхэкспрессия HGF, лиганда MET, также наблюдалась при карциноме предстательной железы (Zhu and Humphrey 2000), а повышенные уровни HGF в плазме крови при CRPC связаны со снижением ОВ (Humphrey et al. 2006).

[00997] Данные доклинических исследований позволяют предположить, что как HGF, так и MET регулируются сигнальным путем андрогенов в ткани предстательной железы. Оба белка экспрессируются на низких уровнях в моделях ксенотрансплантатов андроген-чувствительного рака предстательной железы, но активируются в моделях CRPC (Humphrey et al 1995, Verras et al 2007). Экспрессия MET значительно увеличивается в андроген-чувствительных опухолевых клетках после отмены андрогенов (Humphrey et al., 1995; Verras et al., 2007). Введение ингибитора MET-киназы после кастрации снижало пролиферацию опухолевых клеток в доклинической модели CRPC (Tu et al 2010). Эти наблюдения показывают, что усиление передачи сигналов MET может быть связано с появлением резистентности к подавлению андрогенов при раке предстательной железы и способствовать этому. Кроме того, повышенный уровень VEGF в плазме или моче связан с более короткой ОВ (Bok et al 2001, George et al 2001). VEGF может играть роль в активации пути MET в опухолевых клетках путем связывания с нейропилином-1, который часто активируется при раке предстательной железы и, по-видимому, активирует MET в корцепторном комплексе (Zhang et al 2010). Кроме того, агенты, нацеленные на сигнальный путь VEGF, продемонстрировали активность у субъектов с CRPC (Michaelson et al 2014, Aragon-Ching et al 2009).

[00998] Монотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек, направленная либо на CTLA-4 (Kwon et al 2014, Beer et al [J Clin Oncol] 2017), либо на путь PD-1/PD-L1 пока еще не продемонстрировала успеха в улучшении клинических исходов у пациентов с прогрессирующим mCRPC (Kim et al 2018). Тем не менее, исследования, оценивающие иммунологическое влияние ингибитора CTLA-4 ипилимумаба на рак предстательной железы, выявили активацию пути PD-1/PD-L1 как компенсаторный механизм иммунологического уклонения опухоли (Gao et al 2017), предполагая, что комбинированное лечение CTLA-4 и ингибиторами PD-1/PD-L1 имели потенциал для клинической пользы. С этой целью комбинация ниволумаба и ипилимумаба была оценена у пациентов с mCRPC в исследовании CheckMate 650 фазы 2, что дало обнадеживающие результаты (Sharma et al 2020). Субъекты исследования были включены и оценены в когортах до и после химиотерапии (n=45 каждая), что приводит к соответствующим ЧОО 25% и 10%, с 2 CR (6,3%), указанными для каждой когорты. Медиана ОВ в двух когортах составила 19,0 и 15,2 месяца, соответственно.

[00999] Таким образом, Соединение 1 представляет собой многоцелевой TKI, который нацелен не только на VEGFR2 и MET, но также и на другие киназы, имеющие отношение к солидным опухолям, включая рак предстательной железы. Поскольку Соединение 1 может иметь способность воздействовать на несколько путей резистентности к TKI, обнаруживаемой у пациентов с метастатическим CRPC, оно может предложить альтернативный терапевтический подход для этой популяции пациентов.

3. Комбинированная терапия Соединением 1 при уротелиальной карциноме

[001000] Уротелиальная карцинома (рак мочевого пузыря) является шестым по распространенности видом рака в США и десятым по распространенности во всем мире. В

2018 г. во всем мире было зарегистрировано около 594000 новых случаев и 200000 смертей от рака мочевого пузыря (Bragy et al 2018). Платиносодержащая комбинированная химиотерапия (например, цисплатин/гемцитабин или карбоплатин/гемцитабин или метотрексат/винбластин/доксорубицин/цисплатин [MVAC]) являются стандартной терапией первой линии для пациентов с прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой (Bellmunt et al 2011; NCCN [Bladder Cancer] 2021). Для субъектов, достигших рентгенологического ответа или стабильного заболевания после химиотерапии первой линии, содержащей платину, показана поддерживающая терапия авелумабом ICI PD-L1 (BAVENCIO® USPI). Для субъектов, которые не могут переносить химиотерапию, содержащую платину, и имеют высокую экспрессию PD-L1 в опухолевой ткани, только ICI (пембролизумаб [KEYTRUD® USPI] или атезолизумаб [TECENTRIQ® USPI]) является альтернативой лечения первой линии. Для пациентов с прогрессированием после платиносодержащей химиотерапии терапия второй линии включает монотерапию ICI ниволумабом (OPDIVO® USPI), пембролизумабом (KEYTRUDA® USPI) или авелумабом (BAVENCIO® USPI); или химиотерапию (NCCN [Bladder Cancer] 2021). Энфортумаб, конъюгат антитела к нектину-4 и ингибитора микротрубочек (ADC), получил ускоренное одобрение FDA на основании частоты ответа опухоли у взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической UC, которые ранее получали ICI PD-1/PD-L1 и платиносодержащую химиотерапию в неоадьюванте/адьюванте, в условиях местнораспространенного или метастатического заболевания (PADCEV™ USPI). Эрдафитиниб, низкомолекулярный ингибитор киназы, получил ускоренное одобрение FDA на основании ответа опухоли для лечения пациентов с распространенной UC, у которых есть генетические изменения FGFR3 или FGFR2 и у которых наблюдается прогрессирование во время или после по меньшей мере одной линии предшествующей платиносодержащей химиотерапии, в том числе в течение 12 месяцев неоадьювантной или адьювантной платиносодержащей химиотерапии (BALVERSA™ USPI).

[001001] Ниволумаб также оценивали у пациентов с местнораспространенной или метастатической UC, предварительно получавших платину, в комбинации с ипилимумабом в исследовании CheckMate 032 (Sharma et al 2019). Были назначены два различных комбинированных режима дозирования: NIVO3+IPI1 (ниволумаб 3 мг/кг+ипилимумаб 1 мг/кг каждые 3 недели по четыре дозы с последующей поддерживающей монотерапией ниволумабом; n=104) или NIVO1+IPI3 (ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 недели по четыре дозы с последующей поддерживающей монотерапией ниволумабом; n=92). Соответствующие показатели ответов для лечебных групп NIVO3+IPI1 и NIVO1+IPI3 составили 26,9% (CR 7,7%) и 38,0% (CR 6,5%), а медиана ВБП составила 2,6 и 4,9 месяца, соответственно. Средняя ОБ в группе NIVO3+IPI1 составляла 7,4 месяца и 15,3 месяца в группе NIVO1+IPI3. Связанные с лечением АЕ 3 или 4 степени были численно ниже в группе NIVO3+IPI1 по сравнению с группой NIVO1+IPI3 (30,8% по сравнению с 39,1%, соответственно), как и SAE, связанные с лечением (25,0% в сравнении с 27,2%, соответственно).

[001002] Низкомолекулярные ингибиторы киназ, воздействующие на сигнальный путь VEGFR и MET, а также киназы TAM, сходные с Соединением 1, продемонстрировали клинические преимущества с приемлемым профилем безопасности в качестве монотерапии и в комбинации с ICI у пациентов с местнораспространенной или метастатической UC в качестве резервной терапии после прогрессирования химиотерапии на основе препаратов платины (Apolo et al [Lancet Oncol] 2020, Apolo [J Clin Oncol] et al 2020).

[001003] Цитокиновый агент ИЛ-2 BEMPEG в комбинации с ниволумабом был оценен в фазе 1/2 клинического исследования, в котором приняли участие 34 субъекта с заболеванием, не поддающимся лечению цисплатином, или лица, отказавшиеся от такой химиотерапии (PIVOT-02, NCT02983045; Siefer-Radtke et al 2019). При промежуточном анализе исследования среди 23 поддающихся оценке субъектов общая ЧОО составила 48% (44% в группе пациентов, не получавших цисплатин, 55% среди субъектов, которые отказались от стандартной терапии первой линии), а частота полного ответа составила 19%. Уменьшение опухоли наблюдалось у 78% субъектов, и ответы наблюдались независимо от статуса экспрессии PD-L1. Эти предварительные обнадеживающие результаты привели к началу продолжающегося исследования фазы 2, оценивающего комбинацию BEMPEG в сочетании с ниволумабом у субъектов с UC, которым не подходит цисплатин 1L, опухоли которых имеют низкую экспрессию PD-L1 (PIVOT-10, NCT03785925).

[001004] Наблюдаемая клиническая активность ТКИ, нацеленного на VEGFR, в комбинации с ниволумабом, а также ниволумаба в комбинации с BEMPEG требует оценки тройной комбинации Соединения 1 с ниволумабом и BEMPEG у субъектов с UC, ранее не получавших ICI, а также получавших ICI.

Обоснование исследуемых лечебных доз

[001005] Усилия по определению MTD/RD Соединения 1 в качестве монотерапии и в комбинации с атезолизумабом, ингибитором PD-L1, в настоящее время находятся на стадии 1 исследования Соединения 1-001 FII. Самый высокий уровень дозы для монотерапии Соединением 1, оцененный по состоянию на апрель 2021 г., составляет 140 мг в сутки (qd), а наивысшая доза Соединения 1 в комбинации с атезолизумабом составляет 80 мг qd. Обнадеживающая предварительная клиническая активность наблюдалась при длительной стабилизации заболевания и регрессии опухоли у субъектов, включенных в когорты монотерапии и комбинированной терапии атезолизумабом.

[001006] Ниволумаб и ипилимумаб одобрены для лечения множественных онкологических заболеваний как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Аналогично BEMPEG в дозе 0,006 мг/кг в/в q3w оценивали комбинированное лечение с ниволумабом, и не наблюдалось перекрывающейся токсичности между двумя агентами. Эта доза будет вводиться для комбинированных схем лечения, включая BEMPEG в этом исследовании.

Обоснование удержания дозы перед сканированием костей у субъектов McRPC с метастазами в кости

[001007] Метастазы в кости являются очень частым проявлением прогрессирующего

рака предстательной железы и связаны с неблагоприятным прогнозом заболевания. Таким образом, новые методы лечения пациентов с mCRPC с обширным заболеванием костей представляют собой неудовлетворенную медицинскую потребность. Тем не менее, было обнаружено, что оценка антиангиогенных агентов для лечения пациентов с преобладанием остеобластических поражений кости потенциально затруднена помехами в поглощение ^{99}Tc в остеобластах при выполнении сканирования костей (Saylor et al 2012). Обследование мужчин, получавших сунитиниб VEGFR-ТКИ, выявило несоответствие между улучшениями, выявленными с помощью сканирования костей, и другими показателями прогрессирования заболевания (например, ПСА и КТ). Чтобы обойти потенциальные мешающие эффекты Соединения 1 на поглощение ^{99}Tc при сканировании костей в этом исследовании, субъекты с mCRPC на стадии расширения когорты (группа 3) с метастатическими поражениями костей должны будут задерживать Соединение 1 в течение по меньшей мере 7 дней до прохождения регулярных обследований сканирования костей. Цель задержания такой дозы состоит в том, чтобы обеспечить вымывание Соединения 1, тем самым смягчив его воздействие на сканирование костей и позволив более точно оценить воздействие лечения на поражения костей у субъектов с mCRPC.

ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

[001008] Целью данного исследования является оценка безопасности, переносимости, ФК, фармакодинамики и эффективности Соединения 1 в комбинации с иммуноонкологическими агентами ниволумабом (дублет), ниволумабом/ипилимумабом (триплет) и ниволумабом/бемпегалдеслейкином (триплет) у субъектов с прогрессирующими раковыми заболеваниями мочеполовой системы.

Стадия повышения дозы (комбинированная терапия Соединением 1):

Главная цель:

Определить безопасную и максимально переносимую дозу (MTD) и/или рекомендуемую дозу (RD) комбинированной терапии.

Вторичными целями исследования являются:

Оценить безопасность комбинированной терапии, измеряемую частотой и тяжестью нежелательных явлений (AE) и серьезных нежелательных явлений (SAE), включая нежелательные явления, связанные с иммунной системой (igAE).

Оценить фармакокинетику (ФК) плазмы при ежедневном пероральном введении Соединения 1 и его потенциальных метаболитов при введении в составе комбинированной терапии.

Исследовательские цели представляют собой:

Определить частоту объективных ответов (ЧОО) по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1.

Определить продолжительность ответа (DOR) по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1.

Определить выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1.

Оценить лекарственное взаимодействие между Соединением 1 и агентами комбинации.

Оценить ФК ниволумаба, ипилимумаба и ВЕМРЕГ при их применении в комбинированной терапии с Соединением 1.

Оценить взаимосвязь между ФК Соединения 1 и выбранными биомаркерами в отношении предварительных результатов безопасности и эффективности.

Оценить иммуногенность ниволумаба, ипилимумаба и ВЕМРЕГ при введении в комбинации с Соединением 1

Стадия расширения когорты (монотерапия Соединением 1 и комбинированная терапия):

Главная цель:

Оценить предварительную эффективность путем оценки ЧОО у субъектов с поддающимся измерению заболеванием, получавших монотерапию Соединением 1 или комбинированную терапию, по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1.

Для когорты 3 (mCRPC): определить продолжительность радиографической ВБП в соответствии с критериями Рабочей группы по предстательной железе 3 (PCWG3) (Scher et al 2016) BIRC.

Вторичными целями исследования являются:

Определить вклад компонентов путем описательного сравнения первичных конечных точек для групп лечения в расширенной когорте

Оценить безопасность путем оценки частоты и тяжести несерьезных АЕ и SAE, включая irAE

Исследовательские цели представляют собой:

Определить продолжительность ответа (DOR) по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1

Определить выживаемость без прогрессирования (ВБП) для субъектов с поддающимся измерению заболеванием по оценке исследователя по оценке исследователя в соответствии с RECIST 1.1

Для когорты 3 (mCRPC): определить продолжительность радиографической ВБП в соответствии с критериями Рабочей группы по предстательной железе 3 (PCWG3) (Scher et al 2016) исследователем

Для когорты 3 (mCRPC): определить долю субъектов, достигших > 50% снижения уровня ПСА по сравнению с исходным уровнем, подтвержденного второй последовательной оценкой уровня ПСА не менее чем через 3 недели

Определить ЧОО, DOR и ВБП для субъектов с поддающимся измерению заболеванием по оценке Независимого радиологического комитета слепых (BIRC) в соответствии с RECIST 1.1 для выбранных когорт, как определено Спонсором

Определить общую выживаемость (ОВ)

Дополнительно оценить ФК плазмы при ежедневном пероральном введении Соединения 1 в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии

Оценить влияние на биомаркеры опухоли и крови при монотерапии и в составе комбинированной терапии

Для когорты 3 (mCRPC): оценить влияние на костные биомаркеры

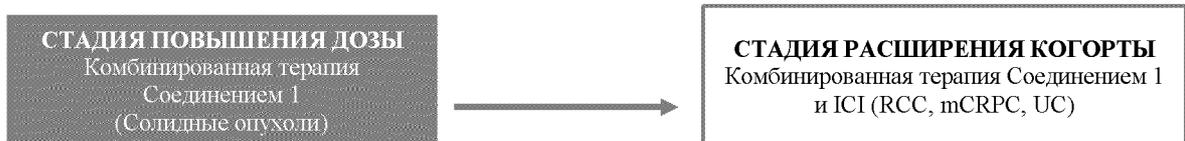
Оценить иммуногенность ниволумаба, ипилимумаба и ВЕМРЕГ при введении в комбинации

Оценить лекарственное взаимодействие между Соединением 1 и агентами комбинации

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

[001009] В этом исследовании Соединения 1-002 фазы 1b оценивают безопасность, ФК, фармакодинамику и предварительную противоопухолевую активность Соединения 1 в комбинации с иммуноонкологическими агентами ниволумабом (дублет), ниволумабом+ипилимумабом (триплет) и ниволумабом/ВЕМРЕГ (триплет) в две стадии.

[001010] На стадии повышения дозы MTD/RD для каждой из комбинированных терапий с Соединением 1 (дублет и триплеты) будет определяться у субъектов с прогрессирующими солидными опухолями, для которых не существует продлевающих жизнь терапий или доступные терапии являются непереносимыми или более неэффективными. На стадии расширения когорты субъекты с раком мочевого пузыря будут включены в расширенные когорты, специфичные для опухолей. Для каждой расширенной когорты субъекты будут рандомизированы в несколько групп лечения. В зависимости от назначенного лечения субъекты на этапе расширения когорты получат MTD/RD однокомпонентного Соединения 1, определенное в исследовании Соединения 1-001 фазы 1 FII, MTD/RD комбинированных схем на стадии повышения дозы данного исследования или ранее установленных комбинированных схем ниволумаба плюс либо ипилимумаб, либо ВЕМРЕГ без сопутствующего Соединения 1. Ниволумаб и ВЕМРЕГ будут предоставляться в течение максимум 2 лет в зависимости от времени начала дозы исследуемого препарата. Ипилимумаб будут вводить максимум 4 дозы.



[001011] Все включенные в исследование субъекты могут получать исследуемое лечение даже после рентгенологического прогрессирования до тех пор, пока, по мнению исследователя, они не перестанут получать клиническую пользу от исследуемого лечения, за исключением случаев, когда они 1) нуждаются в последующем системном противоопухолевом лечении или другом срочном медицинском вмешательстве, направленном на опухоль, для предотвращения угрожающих жизни осложнений, 2) испытывают неприемлемую токсичность или 3) имеют любую другую причину прекращения лечения, как указано в протоколе. Примечание. Максимально допустимый период лечения ниволумабом и ВЕМРЕГ составляет 2 года, а ипилимумабом - 4 дозы.

[001012] Продолжение лечения после рентгенологического прогрессирования в соответствии с RECIST 1.1 по оценке исследователя может иметь место у субъектов, отвечающих всем следующим критериям:

Клиническая польза согласно медицинскому заключению исследователя

Общее состояние по Карнофски $\geq 70\%$

Отсутствие нерегулируемых АЕ, связанных с лечением

Субъект дает письменное информированное согласие до получения дополнительного лечения по схеме исследуемого препарата. Все остальные элементы основного согласия, включая описание разумно предсказуемых рисков или дискомфорта или других альтернативных вариантов лечения, будут по-прежнему применяться.

[001013] Оценка клинической пользы должна быть уравновешена клиническим суждением относительно того, наблюдается ли клиническое ухудшение у субъекта и маловероятно ли получение какой-либо пользы от продолжения лечения исследуемым лекарственным средством.

СТАДИЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОЗЫ

[001014] На стадии повышения дозы будут участвовать субъекты с прогрессирующими солидными опухолями и следовать стандартному дизайну исследования «3+3» с 21-дневным периодом оценки дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности (DLT). Две разные комбинированные терапии с повышением дозы будут оцениваться параллельно.

Когорта А: Соединение 1+ниволумаб (дублет)

Когорта В: Соединение 1+ниволумаб+ипилилумаб (триплет)

[001015] Каждая комбинированная терапия будет охватывать примерно 12 субъектов (всего $n = \sim 24$). Начальная доза соединения 1 (уровень дозы 1 [DL1]) на стадии увеличения дозы будет представлять собой безопасный уровень дозы (т.е. на один уровень дозы ниже MTD или RD), полученный из текущего, осуществляемого впервые на людях исследования фазы 1 Соединения 1-001. DL2 будет на один уровень дозы выше, а DL-1 будет на один уровень дозы ниже по сравнению с DL1. Уровни доз выше установленных MTD/RD для монотерапии Соединением 1 оцениваться не будут.

[001016] Как только MTD/RD Соединения 1 определены для когорты А (Соединение 1+ниволумаб), будет оцениваться комбинированная терапия с тремя агентами.

Когорта С: Соединение 1 (MTD/RD для Когорты А) + ниволумаб+ВЕМРЕГ

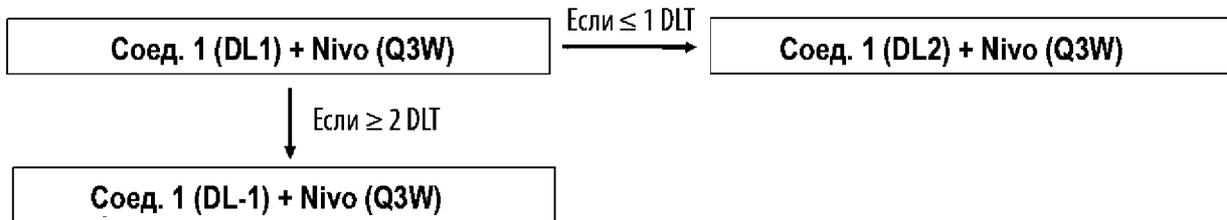
[001017] Эта комбинированная терапия будет охватывать примерно 6 субъектов. Из-за известного отсутствия перекрывающейся токсичности для комбинированной терапии ниволумабом и ВЕМРЕГ начальная доза Соединения 1 (DL1) будет представлять собой MTD/RD, как определено для комбинированной терапии Соединением 1+ниволумабом (когорты повышения дозы А). Если ≤ 1 из 6 субъектов испытает DLT на уровне начальной дозы, то этот уровень дозы будет считаться MTD/RD для комбинированной терапии Соединением 1+ниволумабом+ВЕМРЕГ. Если у двух или более субъектов возникают DLT в течение периода оценки DLT, будут оцениваться более низкие уровни доз Соединения 1

в комбинации с ниволумабом и ВЕМРЕГ.

Когорты повышения дозы:

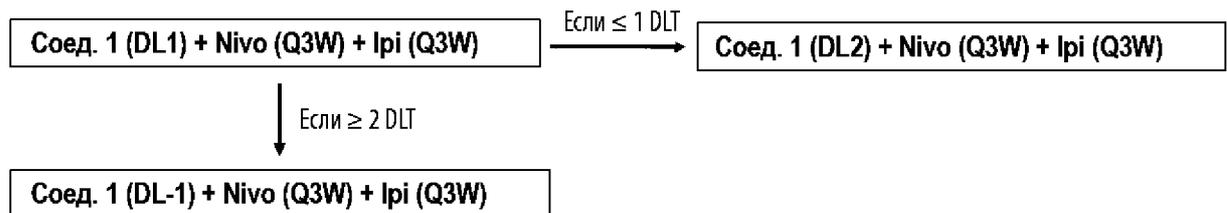
Когорта А: Соединение 1+ниволумаб (дублет)

[001018] Соединение 1 перорально один раз в сутки (п/о qd) будет оцениваться в сочетании с фиксированной дозой ниволумаба, вводимой внутривенно каждые три недели (360 мг; в/в q3w).



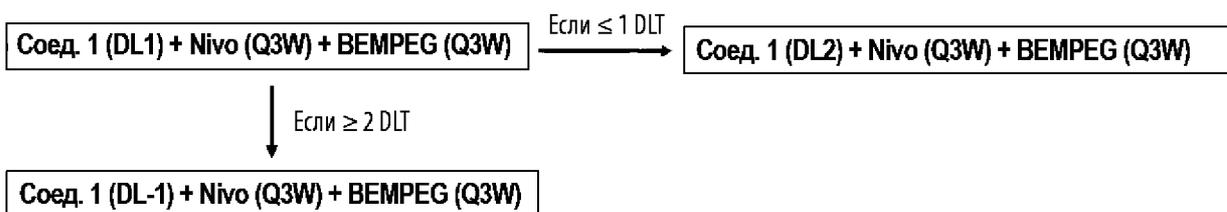
Когорта В: Соединение 1+ниволумаб+ипилимуаб (триплет)

[001019] Соединение 1 (п/о qd) будет оцениваться в комбинации с ниволумабом (3 мг/кг q3w) и ипилимуабом (1 мг/кг в/в q3w × 4 дозы). После того, как субъекты завершили 4 дозы ниволумаба по схеме q3w, дозировка ниволумаба будет продолжена в фиксированной дозе 480 мг в/в q4w.



Когорта С: Соединение 1+ниволумаб+ВЕМРЕГ (триплет)

[001020] Соединение 1 (п/о qd) будет оцениваться в комбинации с фиксированной дозой ниволумаба (360 мг в/в q3w) и ВЕМРЕГ (0,006 мг/кг в/в q3w).



Дизайн исследования «3+3» с повышением дозы:

[001021] Субъекты с солидной опухолью на поздних стадиях будут включены в когорты повышения дозы А и В с использованием стандартного дизайна исследования «3+3». Этот дизайн будет использоваться для идентификации МТD/RD и максимальная вводимая доза (MAD) Соединения 1 при введении в комбинации с ниволумабом (когорта А) и ниволумабом+ипилимуабом (когорта В). Повышение дозы в когортах А и В может быть начато параллельно. Начальная доза Соединения 1 для этих двух когорт будет безопасной дозой (т.е. по меньшей мере на один уровень дозы ниже МТD/RD, полученной из продолжающегося исследования фазы 1 FII Соединения 1-001, как определено

Комиссией по анализу когорт этого исследования). Повышение дозы для следующей когорты может продолжаться, если 0 из 3 субъектов или 1 из 6 субъектов испытывает DLT (как определено ниже).

[001022] Шесть субъектов будут зачислены в когорту С после определения MTD/RD Соединения 1 в когорте А в комбинации с ниволумабом. Начальная доза Соединения 1 будет представлять собой MTD/RD для когорты А. Если у этих 6 субъектов не возникает DLT, оцениваемый уровень дозы Соединения 1 будет равен MTD/RD для когорты С. Снижение дозы Соединения 1 в когорте С может происходить, если более чем у 1 из 6 субъектов в этой когорте комбинированной терапии наблюдается DLT. Зачисление на более низкие дозы Соединения 1 в когорту С будет следовать дизайну «3+3» до тех пор, пока MTD/RD был идентифицирован.

[001023] Комиссия по анализу когорт для Соединения 1-002 рассмотрит все имеющиеся данные по безопасности и ФК в конце 21-дневного периода оценки токсичности, ограничивающей дозу (период DLT), для когорт, содержащих по меньшей мере 3 субъекта. Уровни доз, оцененные для Соединения 1 в комбинации с ниволумабом (когорты А) или ниволумабом+ипилимумабом (когорты В), не превысят MTD/RD для Соединения 1 в качестве монотерапии. Уровни доз, оцененные для Соединения 1 в комбинации с ниволумабом+ВЕМРЕГ (когорты С), не превысят MTD/RD для когорты А. Правила принятия решения о повышении дозы представлены в таблице ниже.

Правила принятия решения для когорт с комбинированной терапией Соединением 1 с повышением дозы

Количество субъектов с DLT (дни 1-21) в текущей когорте	Правило принятия решения о повышении дозы
0 из 3	Переведите 3 субъектов на следующий более высокий уровень дозы.
1 из 3	Переведите еще 3 субъектов на текущий уровень дозы.
1 из 6	Переведите 3 субъектов на следующий более высокий уровень дозы.
≥ 2 из 3	Повышение дозы будет остановлено. Этот уровень дозы будет объявлен MAD. Дополнительные уровни дозы могут быть оценены между MAD и предыдущим уровнем дозы перед MAD (см. строку «2 из 6» ниже):
≥ 2 из 6	Этот уровень дозы будет объявлен MAD. Если только 3 субъекта получали лечение на предыдущем уровне дозы, то дополнительные 3 субъекта будут включены в этот предыдущий уровень дозы (т.е. на одну когорту ниже, чем MAD). Если менее трети от общего числа субъектов при этом более низком

	<p>уровне дозы имеют DLT, то можно исследовать уровни доз между ним и MAD.</p> <p>Если 6 субъектов уже получали лечение на предыдущем уровне дозы (т.е. на одну когорту ниже, чем MAD) и наблюдалось только 0 или 1 случай DLT, то можно исследовать уровни доз между ним и уровнем дозы MAD.</p> <p>Если Комиссия по анализу когорт решит, что следует исследовать уровень дозы между предыдущим уровнем дозы (т.е. на одну когорту ниже, чем MAD) и MAD, то следующая когорта может набираться с дозой, которая находится между ним и уровнем MAD.</p>
--	--

DLT, дозолIMITирующая токсичность; MAD, максимальная введенная доза.

Дополнительные субъекты могут быть добавлены при любом уровне дозы (всего до 12 субъектов) при оценке, если Комиссия по анализу когорт придет к выводу, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ DLT

[001024] Дозолимитирующая токсичность (DLT) будет определяться Комиссией по анализу когорт для когорт с повышением дозы после рассмотрения всех доступных данных по безопасности (АЕ), клинических лабораторных тестов и других соответствующих клинических данных, предоставленных исследователем, и имеющихся ФК данных СОЕДИНЕНИЯ 1 для каждой когорты. Решение об открытии новой когорты с более высоким или низким уровнем дозы требует, чтобы данные безопасности за период оценки DLT были получены и оценены по всем субъектам в когорте с текущим уровнем дозы. Период оценки DLT определяется как дни 1-21.

[001025] DLT будет определяться как:

Любое АЕ, возникающее при лечении, которое, по мнению Комиссии по анализу когорт, имеет потенциальное клиническое значение, так что дальнейшее увеличение дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 может подвергнуть субъектов неприемлемому риску

Любое родственное АЕ ≥ 3 степени, неожиданное по степени тяжести и/или продолжительности по сравнению с известными профилями безопасности СОЕДИНЕНИЯ 1, ниволумаба, ипилимумаба и ВЕМРЕГ при использовании в качестве отдельных агентов или в комбинированной терапии, и которая не может регулироваться изменением дозы (снижение или задержка/замедление) адекватной поддерживающей терапии и требует постоянного прекращения приема СОЕДИНЕНИЯ 1 и/или агентов комбинированной терапии.

Невозможность принять $\geq 75\%$ запланированной дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 в течение периода оценки DLT из-за АЕ, связанного с лечением

Примечание: субъекты, которые не получили по меньшей мере 75% от общей запланированной дозы Соединения 1 в течение периода оценки DLT по причинам, не

связанным с безопасностью (например, отзыв согласия, несоблюдение режима, прогрессирование заболевания, логистические проблемы), могут быть заменены по решению Комиссии по анализу когорт.

[001026] Следующие АЕ не будут являться DLT:

Временные АЕ, связанные с инфузией, которые можно контролировать с помощью медикаментозного лечения (например, гриппоподобные симптомы, лихорадка).

АЕ, связанные с обострением опухоли (например, локальная боль, раздражение в местах опухоли).

Любое АЕ 3-й степени (независимо от отношения к исследуемому лечению), которое, по мнению Комиссии по анализу когорт вряд ли поставит под угрозу безопасность субъекта и разрешается до ≤ 1 степени или контролируется адекватной поддерживающей терапией, включая кратковременную отсрочку или снижение дозы. Примеры могут включать контролируемые явления, которые, как ожидается, будут возникать при монотерапии СОЕДИНЕНИЕМ 1 или комбинированными терапевтическими средствами (например, гипертензия, гипотензия, кожная токсичность, головная боль, тошнота, утомляемость, рвота, диарея).

Единичные лабораторные значения, выходящие за пределы нормы и вряд ли связанные с исследуемым лечением, и не имеющие клинической корреляции.

[001027] Примечание: предполагается, что АЕ связаны с исследуемым лекарственным средством. АЕ, которые не связаны с исследуемым лечением, но определенно связаны с другой причиной, не будут учитываться при определении DLT.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАКСИМАЛЬНО ПЕРЕНОСИМОЙ ДОЗЫ ИЛИ РЕКОМЕНДУЕМОЙ ДОЗЫ

[001028] При определении MTD/RD СОЕДИНЕНИЯ 1 в комбинированной терапии следует также учитывать скорость, тяжесть и характер кумулятивной токсичности, в частности токсичности для органов-мишеней (например, сердца, почек, печени, центральной нервной системы), наблюдаемой после периода оценки DLT при всех уровнях дозы. MTD для СОЕДИНЕНИЯ 1 в комбинированной терапии будет основываться на стандартном дизайне «3+3» с повышением дозы и будет определяться как наивысший оцениваемый уровень дозы, при котором не более 1 из 6 субъектов испытывает DLT в течение периода оценки DLT. После того, как Комиссия по анализу когорт определил уровень MTD/RD для каждого режима комбинированной терапии, активные субъекты в когортах с более низким уровнем дозы могут быть переведены на уровень дозы MTD/RD, если их текущий уровень дозы хорошо переносится.

УПРАВЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

[001029] Испытуемое комбинированное лечение будет приостановлено для субъектов, перенесших DLT, до тех пор, пока токсичность не исчезнет. Субъектам, которые выздоравливают, по усмотрению исследователя и с согласия Спонсора будет разрешено возобновить прием Соединения 1 в дозе на один уровень ниже дозы, которая привела к DLT, если DLT не соответствует другим определенным в протоколе критериям

прекращения лечения. Если уменьшенная доза Соединения 1 переносится, субъект может продолжать комбинированную терапию на этом уровне дозы.

[001030] Разрешенные модификации исследуемого лечения для лечения АЕ включают снижение или отсрочку дозы для Соединения 1, снижение или отсрочку дозы для ВЕМРЕГ и отсрочку дозы для ниволумаба и ипилимумаба. После уведомления Спонсора субъектам в когортах комбинированной терапии может быть разрешено прекратить прием компонентов исследуемого лечения для лечения АЕ и продолжать получать другой компонент(-ы), если он считается безопасным, и исследователь считает, что субъект все еще получает пользу от исследуемого лечения. Приостановка или отсрочка лечения АЕ, связанных с приемом лекарств, допускается на срок до 8 недель. Более длительные задержки и отсрочки могут быть разрешены для субъектов, которых лечили как с помощью монотерапии, так и с помощью комбинированной терапии после одобрения Спонсором, если это считается безопасным, и исследователь считает, что субъект все еще получает пользу от исследуемого лечения. Оценки опухоли должны продолжаться в соответствии с протоколом, даже если исследуемое лечение приостановлено или отложено.

[001031] Субъектам разрешается продолжать получать ниволумаб и ВЕМРЕГ до 2 лет (в зависимости от времени, прошедшего с момента первой дозы исследуемого лечения) и ипилимумаб до 4 доз, если субъект продолжает получать клиническую пользу, которая по мнению исследователя перевешивает риски.

ВИЗИТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[001032] Субъекты, находящиеся на стадии повышения дозы, будут посещать клинику для оценки исследования в течение следующих периодов исследования:

Период до лечения (скрининг): Субъекты будут получать согласие и проходить скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период оценки DLT (дни 1-21): Субъекты будут получать лечение исследования, и дозолимитирующая токсичность будет определяться Комиссией по анализу когорт после рассмотрения всех имеющихся данных и определена выше.

Период продления лечения: Субъектов будут продолжать лечить и будут контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1. Лечение ниволумабом и ВЕМРЕГ ограничено максимальной продолжительностью 2 года (исходя из времени, прошедшего с момента первой дозы исследуемого препарата), а лечение ипилимумабом ограничено максимум 4 дозами.

[001033] Лечение может быть продолжено после рентгенологического прогрессирования, если исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск (см. критерии лечения после прогрессирования выше). Клиническая оценка должна использоваться для разрешения лечения после рентгенологического прогрессирования. Субъекты с клинически значимым ухудшением

симптомов во время рентгенологического прогрессирования могут быть непригодны для дальнейшего лечения. Следует принимать во внимание возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа: при иммуномодулирующей терапии сообщалось о смешанных ответах с уменьшением и увеличением размеров опухолевых поражений в один и тот же момент времени визуализации или появлении новых поражений до достижения рентгенологического ответа.

Период после лечения:

Последующее посещение после лечения: предусмотрено два контрольных визита после лечения для обеспечения безопасности в 30 (+14) день [FU-1] и 100 (+14) день [FU-2] после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения. Если связанное АЕ, ведущее к прекращению исследуемого лечения, или связанное SAE продолжается во время 100-дневного контрольного визита, его следует наблюдать до тех пор, пока он не будет считаться разрешенным или необратимым. Оба контрольных визита должны проводиться лично.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (\pm 14 дней) после FU-2): после контрольных визитов после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться на предмет выживания и получения непротокольной противоопухолевой терапии (NPACT). Исследователь (или назначенное им лицо) будет вступать в контакт с субъектом каждые 12 недель после контрольного визита (FU-2) после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, субъект не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования. Визиты для изучения выживаемости могут проводиться лично или по телефону.

[001034] Оценки безопасности для субъектов, получающих комбинированную терапию, будут проводиться во время визитов по безопасности исследования (SSV) по меньшей мере каждые 3 недели (т.е. с интервалом не более 3 недель) независимо от того, планируется ли инфузия атезолизумаба или нет. Для субъектов, назначенных для получения Соединения 1+ниволумаб+ипилилумаб, интервал SSV будет меняться как минимум каждые 4 недели (т.е. не более 4 недель) после завершения лечения ипилилумабом. Дополнительные посещения исследования могут потребоваться для визуализации, ФК, иммуногенности и оценок биомаркеров между SSV.

СТАДИЯ РАСШИРЕНИЯ КОГОРТЫ

[001035] Стадия расширения когорты будет начата после того, как установят MTD/RD каждой комбинированной терапии Соединением 1 на стадии повышения дозы (когорты А, В и С). Стадия расширения когорты будет дополнительно характеризовать безопасность, переносимость и предварительную эффективность Соединения 1 в комбинированной терапии с ниволумабом, ниволумабом+ипилилумабом и ниволумабом+ВЕМРЕГ. Субъекты с раковыми заболеваниями мочеполовой системы будут включены в когорты опухолеспецифического расширения следующих типов: светлоклеточный почечно-клеточный рак (ccRCC, первая и вторая линия для местнораспространенного или метастатического заболевания), метастатический резистентный к

кастрации рак предстательной железы (mCRPC, вторая линия после ННТ), уротелиальная карцинома (UC, пациенты, ранее не применявшие ICI, и субъекты, принимавшие ICI) и несветлоклеточный почечно-клеточный рак (nccRCC, первая линия для прогрессирующего или метастатического заболевания). Каждая расширенная когорта будет иметь несколько групп лечения, в которые будут рандомизированы субъекты. Для того чтобы лучше понять индивидуальный вклад агентов в комбинированную терапию Соединением 1, лечебные группы расширенных когорт могут также включать комбинированную терапию ниволумабом+ипилимумабом, ниволумабом+ВЕМРЕГ и только Соединением 1. Группы лечения в опухолеспецифической расширенной когорте будут оцениваться параллельно. Рандомизация в пределах типа опухоли будет использоваться для минимизации потенциального дисбаланса между группами лечения.

[001036] Все зарегистрированные субъекты могут получать исследуемое лечение до рентгенологического прогрессирования в соответствии с RECIST 1.1 по оценке исследователя или неприемлемой токсичности, и субъекту может быть разрешено продолжать получать исследуемое лечение после рентгенографического прогрессирования, если исследователь считает, что субъект все еще получает пользу от лечения и что преимущества продолжения лечения перевешивают риски (конкретные критерии лечения после прогрессирования описаны выше). Соединение 1, ниволумаб и ВЕМРЕГ будут предоставляться в течение максимум 2 лет в зависимости от времени, прошедшего с момента первой дозы исследуемого препарата. Ипилимуаб будут вводить максимум 4 дозы.

ОПУХОЛЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ КОГОРТЫ (ПОДХОД СХОДИМОСТИ/ОЦЕНКИ) ^a



ccRCC, светлоклеточная карцинома почки; ICI, ингибитор иммунных контрольных точек; mCRPC, резистентный к кастрации рак предстательной железы; nccRCC, несветлоклеточная RCC; UC, уротелиальная карцинома.

Когорты расширения будут иметь от 3 до 5 отдельных групп лечения, которые будут оцениваться параллельно. Субъекты будут равномерно распределены путем рандомизации

в группы открытого лечения в пределах когорты расширения, специфичной для опухоли. Зачисление в отдельную лечебную группу может быть приостановлено или закрыто (например, когда лечебная группа достигает своего запланированного набора), в то время как оставшиеся лечебные группы в когорте продолжают зачисление.

Стадия расширения с когортами опухолей и группами лечения

Когорта №	Тип опухоли	Рандомизация ^a (коэффициент зачисления) ^b	Лечебные группы
1 ^c	ccRCC 1L	1:1:1:1:1 (40:40:40:40:40)	Группа 1: Соединение 1+ниволумаб Группа 2: ниволумаб+ипилимумаб Группа 3: Соединение 1+ниволумаб+ипилимумаб Группа 4: ниволумаб+ВЕМРЕГ Группа 5: Соединение 1+ниволумаб+ВЕМРЕГ
2	ccRCC 2L	1:1:1 (30:40:40)	Группа 1: Соединение 1 Группа 2: Соединение 1+ниволумаб Группа 3: Соединение 1+ниволумаб+ВЕМРЕГ
3	mCRPC	1:1:1 (30:40:40)	Группа 1: Соединение 1 Группа 2: Соединение 1+ниволумаб Группа 3: Соединение 1+ниволумаб+ипилимумаб
4	UC (не получавший ICI)	1:1:1 (30:40:40)	Группа 1: Соединение 1 Группа 2: Соединение 1+ниволумаб Группа 3: Соединение 1+ниволумаб+ВЕМРЕГ
5	UC (получавшие ICI)	1:1:1 (30:40:40)	Группа 1: Соединение 1 Группа 2: Соединение 1+ниволумаб Группа 3: Соединение 1+ниволумаб+ВЕМРЕГ

6	nccRCC 1L	1:1:1:1 (30:40:40:40)	Группа 1: Соединение 1 Группа 2: Соединение 1+ниволумаб Группа 3: Соединение 1+ниволумаб+ипилилумаб Группа 4: Соединение 1+ниволумаб+ВЕМРЕГ
---	-----------	--------------------------	--

1L, первая линия; 2L, вторая линия; ВЕМРЕГ, бемпегальдеслейкин; ccRCC, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома; CRPC, резистентный к кастрации рак предстательной железы; ICI, ингибитор иммунных контрольных точек; nccRCC, несветлоклеточная почечно-клеточная карцинома; UC, уротелиальная карцинома.

Субъекты будут равномерно случайным образом распределены по открытым группам лечения в соответствующей когорте. Группы лечения могут быть приостановлены из соображений безопасности или из-за анализа бесполезности или могут быть закрыты из-за того, что достигнуто общее число включений в группу.

Коэффициент зачисления представляет собой запланированное зачисление в каждую группу лечения в когорте.

В когорте 1 нет группы лечения только Соединением 1, поскольку для этого типа опухоли и линии лечения доступны одобренные эффективные методы лечения.

Дизайн исследования стадии расширения когорты

[001037] Когорты расширения группы с несколькими видами лечения, специфичные для опухолей, будут включать субъектов до тех пор, пока не будет достигнут целевой размер выборки. Опухолеспецифическая расширенная когорта или группа лечения могут быть открыты или закрыты для регистрации в любое время по усмотрению Спонсора. Субъекты будут равномерно случайным образом распределены по открытым группам лечения в соответствующей когорте.

УПРАВЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

[001038] Исследуемое лечение должно быть прекращено из-за неприемлемой токсичности или если есть необходимость в последующем системном противоопухолевом лечении.

[001039] Разрешенные модификации исследуемого лечения для лечения АЕ включают снижение или отсрочку дозы для Соединения 1, снижение или отсрочку дозы для ВЕМРЕГ и отсрочку дозы для ниволумаба и ипилилумаба. После уведомления Спонсора субъектам в когортах комбинированной терапии может быть разрешено прекратить прием компонентов исследуемого лечения для лечения АЕ и продолжать получать другой компонент(-ы), если он считается безопасным, и исследователь считает, что субъект все еще получает пользу от исследуемого лечения. Приостановка или отсрочка лечения АЕ, связанных с приемом лекарственных средств, допускается на срок до 8 недель. Более

длительные задержки и отсрочки могут быть разрешены для субъектов, которых лечили как с помощью монотерапии, так и с помощью комбинированной терапии после одобрения Спонсором, если это считается безопасным, и исследователь считает, что субъект все еще получает пользу от исследуемого лечения.

[001040] Субъектам разрешается продолжать получать ниволумаб и BEMPEG до 2 лет (в зависимости от времени, прошедшего с момента первой дозы исследуемого лечения) и ипилидумаб до 4 доз, если субъект продолжает получать клиническую пользу, которая по мнению исследователя перевешивает риски. Не существует максимальной продолжительности лечения Соединением 1, если субъект не испытывает потери клинического эффекта или не соответствует критерию прекращения лечения.

ВИЗИТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[001041] Курс лечения каждого субъекта в расширенных когортах будет состоять из следующих периодов:

Период до лечения: Субъекты будут получать согласие и проходить скрининг и базовые оценки, чтобы быть допущенными к участию в исследовании.

Период лечения: Субъектов будут лечить и контролировать на безопасность (включая лабораторные оценки) и наличие признаков токсичности. При отсутствии радиографических PD в соответствии с RECIST 1.1 и неприемлемой токсичности субъекты могут продолжать лечение Соединением 1. Лечение ниволумабом и BEMPEG ограничено максимальной продолжительностью 2 года (исходя из времени, прошедшего с момента первой дозы исследуемого препарата), а лечение ипилидумабом ограничено максимум 4 дозами.

Лечение после рентгенологического прогрессирования, если исследователь считает, что субъект все еще получает клиническую пользу от исследуемого лечения и что потенциальная польза от продолжения исследуемого лечения перевешивает потенциальный риск (см. критерии лечения после прогрессирования выше). Клиническая оценка должна использоваться для разрешения лечения после рентгенологического прогрессирования. Субъекты с клинически значимым ухудшением симптомов во время рентгенологического прогрессирования могут быть непригодны для дальнейшего лечения. Следует принимать во внимание возможность отсроченного противоопухолевого иммунного ответа: при иммуномодулирующей терапии сообщалось о смешанных ответах с уменьшением и увеличением размеров опухолевых поражений в один и тот же момент времени визуализации или появлении новых поражений до достижения рентгенологического ответа.

Период после лечения:

Последующее посещение после лечения: предусмотрено два контрольных визита после лечения для обеспечения безопасности в 30 (+14) день [FU-1] и 100 (+14) день [FU-2] после даты принятия решения о прекращении исследуемого лечения. Если связанное АЕ, ведущее к прекращению исследуемого лечения, или связанное SAE продолжается во время 100-дневного контрольного визита, его следует наблюдать до тех пор, пока он не будет

считаться разрешенным или необратимым. Оба контрольных визита должны проводиться лично.

Расширенное последующее наблюдение (каждые 12 недель (\pm 14 дней) после FU-2): после контрольного визита после лечения каждый субъект будет продолжать наблюдаться на предмет выживания и получения NРАСТ. Исследователь (или назначенное им лицо) будет вступать в контакт с субъектом каждые 12 недель после контрольного визита (FU-2) после лечения до тех пор, пока у субъекта не истечет срок, субъект не отзовет согласие на такие контакты или Спонсор не решит прекратить сбор этих данных для исследования. Визиты для изучения выживаемости могут проводиться лично или по телефону.

[001042] Оценки безопасности для субъектов, получающих комбинированную терапию, будут проводиться во время визитов по безопасности исследования (SSV) по меньшей мере каждые 3 недели (т.е. с интервалом не более 3 недель) независимо от того, планируется ли инфузия атезолизумаба или нет. Для субъектов, назначенных для получения комбинированной схемы, включающей ипилимумаб, интервал SSV будет меняться по меньшей мере каждые 4 недели (т.е. с интервалом не более 4 недель) после того, как они завершили прием первых 4 доз ниволумаба. Дополнительные посещения исследования могут потребоваться для визуализации, ФК, иммуногенности и оценок биомаркеров между SSV.

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ КОМИТЕТЫ

[001043] Спонсор привлечет следующие комитеты для рассмотрения данных по безопасности, ФК и эффективности этого исследования:

Комиссия по анализу когорт рассмотрит данные для повышения дозы. На этапе повышения дозы комитет по анализу когорт рассмотрит данные о безопасности для каждой когорты в сочетании со всеми доступными данными о безопасности и ФК для всех субъектов, чтобы определить DLT и дать рекомендации по повышению дозы. Комиссия по анализу когорт также рассмотрит все имеющиеся данные по безопасности и ФК, чтобы определить MTD/RD для каждой схемы лечения. В состав комиссии по анализу когорт будет входить медицинский наблюдатель Спонсора и/или врач по лекарственной безопасности, главный врач и/или руководитель отдела клинической разработки и главные исследователи, участвующие в стадии повышения дозы.

Комитет по надзору за исследованиями (SOC) будет периодически контролировать безопасность и противоопухолевую активность субъектов на стадии расширения когорты. Этот комитет будет состоять из медицинского персонала, специалистов по безопасности и биостатистики Спонсора, а также избранных исследователей, являющихся экспертами в лечении зарегистрированных типов опухолей. В состав SOC могут входить члены комиссии по анализу когорт.

Исполнительный комитет по безопасности (ESC) Спонсора будет осуществлять надзор за выявленными потенциальными сигналами безопасности. Результаты обзоров безопасности будут определять потенциальные поправки к критериям включения в протокол и оценкам.

Может быть создан Слепой независимый радиологический комитет (BIRC) для централизованной, слепой и независимой оценки результатов сканирования опухолей и предшествующих данных о радиационном анамнезе субъектов исследования.

ЧИСЛО СУБЪЕКТОВ

[001044] Приблизительно 30 субъектов будут зарегистрированы на стадии повышения дозы, при этом примерно 12 субъектов будут включены в каждую из трех комбинированных терапий (когорты А-С).

[001045] Приблизительно 790 субъектов будут зачислены на стадии расширения когорты: ~200 субъектов для когорты 1 (ccRCC, 1L, 5 лечебных групп) и ~110 субъектов для когорт 2-5 (RCC 2L, mCRPC, UC, не получавшие ICI и получавшие ICI; по 3 группы лечения в каждой), и ~150 субъектов для когорты 6 (psCRCC; 4 группы лечения).

[001046] На стадии повышения дозы будут участвовать около 9 мест, а на стадии расширения когорты - примерно 140 мест по всему миру.

Оценки регистрации и информация о дозировке

Стадия повышения дозы (дизайн 3+3)						
Когорта	Тип опухоли	Соед. 1 (п/о qd)	Ниволу маб (в/в q3w)	Ипилимума б в/в (в/в q3w)	ВЕМРЕГ (в/в q3w)	Регистрация N ~ 36
А	Солидная опухоль	TBD мг	360 мг	-	-	6-12
В	Солидная опухоль	TBD мг	3 мг/кг ^a	1 мг/кг (4 дозы)	-	6-12
С	Солидная опухоль	TBD мг	360 мг	-	0,006 мг/кг	~ 6
Стадия расширения когорты (Подход сходимости/оценки)						
Когорта (опухоль)	Рандомизация	Соед. 1 (п/о qd)	Ниволу маб (в/в q3w)	Ипилимума б (в/в q3w)	ВЕМРЕГ (в/в q3w)	Регистрация N ~790
1 (ccRCC 1L)	Группа 1	TBD мг	360 мг	-	-	до 40 на каждую группу
	Группа 2	-	360 мг	1 мг/кг (4 дозы)	-	
	Группа 3	TBD мг	3 мг/кг ^a	1 мг/кг (4 дозы)	-	
	Группа 4	-	360 мг	-	0,006 мг/кг	
	Группа 5	TBD мг	360 мг	-	0,006 мг/кг	

2 (ccRCC 2L)	Группа 1	TBD мг	-	-	-	до 30
	Группа 2	TBD мг	360 мг	-	-	до 40 на
	Группа 3	TBD мг	360 мг	-	0,006 мг/кг	каждую группу
3 (mCRPC)	Группа 1	TBD мг	.	-	-	до 30
	Группа 2	TBD мг	360 мг	-	-	до 40 на
	Группа 3	TBD мг	3 мг/кг ^a	1 мг/кг (4 дозы)	-	каждую группу
4 (UC, не получавшие ICI)	Группа 1	TBD мг	-	-	-	до 30
	Группа 2	TBD мг	360 мг	-	-	до 40 на
	Группа 3	TBD мг	360 мг	-	0,006 мг/кг	каждую группу
5 (UC, получавшие ICI)	Группа 1	TBD мг	-	-	-	до 30
	Группа 2	TBD мг	360 мг	-	-	до 40 на
	Группа 3	TBD мг	360 мг	-	0,006 мг/кг	каждую группу
6 (pccRCC 1L)	Группа 1	TBD мг	-	-	-	до 30
	Группа 2	TBD мг	360 мг			до 40 на
	Группа 3	TBD мг	3 мг/кг ^a	1 мг/кг (4 дозы)	-	каждую группу
	Группа 4	TBD мг	360 мг	-	0,006 мг/кг	

1L, первая линия; 2L, вторая линия; BEMPEG, бемпегальдеслейкин; ccRCC, светлоклеточный почечно-клеточный рак; mCRPC, метастатический резистентный к кастрации рак предстательной железы; ICI, ингибитор иммунных контрольных точек; в/в, внутривенно; pccRCC, несветлоклеточный почечно-клеточный рак; п/о, вводимый перорально; q3w, каждые 3 недели, qd, один раз в сутки; TBD, подлежит уточнению; UC, уротелиальная карцинома.

Субъекты, получающие комбинированную терапию, содержащую как ниволумаб, так и ипилимумаб, получают лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели в зависимости от веса для первых 4 доз, после чего дозировка ниволумаба изменится на фиксированную дозу 480 мг q4w.

ЦЕЛЕВАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

[001047] Для того чтобы иметь право на участие в исследовании, субъект должен соответствовать всем критериям включения и ни одному из критериев исключения. Спонсор не делает исключений из этих критериев приемлемости:

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Цитологически или гистологически подтвержденная солидная опухоль, нерезектабельная, местно-распространенная или метастатическая:

Стадия повышения дозы:

Субъекты с нерезектабельной или метастатической солидной опухолью, для которых не существует продлевающих жизнь методов лечения или доступные методы лечения являются непереносимыми или более неэффективными.

Стадия расширения когорты:

Когорты опухолей для стадии расширения следующие:

Критерии включения	Когорта расширения
1b	Когорта 1: ccRCC (1L)
1c	Когорта 2: ccRCC (2L)
1d	Когорта 3: mCRPC
1e	Когорта 4: UC, не получавшие ICI
1f	Когорта 5: UC, получавшие ICI
1g	Когорта 6: nccRCC (1L)

Когорта 1 (ccRCC, 1L): Субъекты с нерезектабельной распространенной или метастатической почечно-клеточной карциномой со светлоклеточным компонентом, включая субъектов с саркоматоидными признаками.

Все группы риска в соответствии с критериями Международного консорциума баз данных метастатической RCC (IMDC)

Отсутствие предшествующей системной противоопухолевой терапии по поводу RCC, за следующим исключением: одна предшествующая адьювантная или неоадьювантная терапия, если такая терапия не включала агент, нацеленный на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) или рецепторы VEGF, и если рецидив заболевания произошел не менее чем через 6 месяцев после последней дозы адьювантной или неоадьювантной терапии

Когорта 2 (ccRCC, 2L): Субъекты с нерезектабельной распространенной или метастатической почечно-клеточной карциномой со светлоклеточным компонентом, включая субъектов с саркоматоидными признаками.

Все группы риска согласно критериям IMDC

Рентгенологически должно наблюдаться прогрессирование во время или после лечения комбинированной терапией с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, состоящей из моноклонального антитела, нацеленного на PD-1/PD-L1, с VEGFR-ТКИ или моноклонального антитела, нацеленного на PD-1, с CTLA-4 в качестве предшествующей линии терапии перед исследуемым лечением. Субъекты, которые ранее лечились тройной терапией, включая VEGFR-ТКИ, mAb, нацеленные на PD-1, и mAb, нацеленные на CTLA-4, не подходят.

Должен пройти не более одной предшествующей системной противоопухолевой

терапии по поводу нерезектабельной прогрессирующей или метастатической почечно-клеточной карциномы

Когорта 3 (mCRPC): мужчины с метастатической аденокарциномой предстательной железы (допускаются нейроэндокринная дифференцировка и другие гистологические признаки, если аденокарцинома является первичной гистологией).

Должно наблюдаться прогрессирование во время или после одной и только одной ННТ (например, абиратерон, апалутамид, даролутамид или энзалутамид), назначаемой по поводу чувствительного к кастрации местно-распространенного (T3 или T4) или метастатического чувствительного к кастрации рака предстательной железы, M0 CRPC или mCRPC.

Примечание. Субъекты могли ранее получать химиотерапию на основе таксанов по поводу метастатического рака предстательной железы, чувствительного к кастрации, но никакие другие утвержденные или экспериментальные негормональные системные методы лечения mCRPC.

Двусторонняя орхиэктомия или постоянная андрогенная депривация с применением агониста/антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) (хирургическая или медикаментозная кастрация) с уровнем тестостерона в сыворотке ≤ 50 нг/дл ($\leq 1,73$ нмоль/л) при скрининге

Прогрессирующее заболевание на момент включения в исследование, как это определено по крайней мере одним из следующих двух критериев:

Прогрессирование специфического антигена предстательной железы (ПСА) определяется минимум 2-кратным повышением значений ПСА из 3 или 4 последовательных оценок с интервалом не менее 7 дней между оценками. Примечание. При квалификации исключительно по прогрессированию ПСА, скрининговое значение ПСА должно быть не менее 2 нг/мл (2 мкг/л), и самое старое квалификационное значение должно быть основано на образце крови, взятом не позднее, чем за год до подписания формы информированного согласия (ICF) без изменения системной схемы лечения рака предстательной железы; допускается снижение уровня ПСА до единицы, если это не самое последнее значение. Если исследовательская лаборатория является местной лабораторией, в которой у субъекта были взяты предыдущие образцы крови на ПСА, то скрининговый местный лабораторный ПСА должен быть самым высоким, или

Рентгенологическое прогрессирование (PD) в мягких тканях и/или кости по оценке исследователя

Примечание: субъекты с заболеванием только костей допускаются, если они соответствуют всем критериям приемлемости

Когорта 4 (UC, не получавшие ICI): субъекты с гистологически подтвержденной, нерезектабельной, местнораспространенной или метастатической переходно-клеточной карциномой уротелия (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря или уретру)

Стадия IV заболевания (T4b, N0, M0; любой T, N1-N3, M0; любой T, любой N, M1)

Должно прогрессировать во время или после предшествующей комбинированной терапии первой линии на основе препаратов платины.

Должен получить не более 1 предшествующей линии системной противоопухолевой терапии по поводу нерезектабельного, местно-распространенного или метастатического заболевания.

Примечание. Субъекты, у которых был рецидив в течение 6 месяцев после завершения адьювантного лечения антителами к PD-(L)1, не подходят

Когорта 5 (UC, получавшие ICI): субъекты с гистологически подтвержденной, нерезектабельной, местнораспространенной или метастатической переходно-клеточной карциномой уротелия (включая почечную лоханку, мочеточник, мочевого пузыря или уретру)

Стадия IV заболевания (T4b, N0, M0; любой T, N1-N3, M0; любой T, любой N, M1)

Должен прогрессировать во время или после предыдущей терапии ингибитором иммунных контрольных точек, нацеленных на PD-1/PD-L1 в качестве монотерапии, комбинированной терапии или поддерживающей терапии

Должен получить не более 2 предшествующих линий системной противоопухолевой терапии по поводу нерезектабельного, прогрессирующего или метастатического заболевания.

Когорта 6 (nccRCC): Субъекты с нерезектабельной прогрессирующей или метастатической несветлоклеточной почечно-клеточной карциномой следующих подтипов: папиллярный RCC (любой тип), неклассифицированный RCC, саркоматоидный RCC ($\geq 50\%$ опухолей имеют саркоматоидные признаки).

Все группы риска согласно критериям IMDC

Никакая предшествующая системная противораковая терапия по поводу RCC не допускается, за следующим исключением: допускается одна предшествующая адьювантная или неоадьювантная терапия, если рецидив заболевания произошел по меньшей мере через 6 месяцев после последней дозы адьювантной или неоадьювантной терапии.

Расширенные когорты 1, 2, 4, 5, 6: измеримое заболевание в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1 (RECIST 1.1; Eisenhauer et al 2009), как определено исследователем. Примечание: если проводилась лучевая терапия, измеримое заболевание должно находиться вне поля излучения. Расширенная когорта 3 (mCRPC) не требует наличия измеримого заболевания для включения в исследование

Архивный материал опухолевой ткани, если таковой имеется, или свежая опухолевая ткань, если ее можно безопасно получить. Конкретные требования к образцам опухолевой ткани будут описаны в Лабораторном руководстве по фармакодинамике/биомаркерам.

Восстановление до исходного уровня или ≤ 1 степени СТСАЕ v5 после нежелательных явлений, связанных с любым предшествующим лечением, за исключением случаев, когда АЕ являются клинически незначимыми и/или стабильными на фоне поддерживающей терапии. Примерами исключений являются невропатия 2 степени,

алопеция, физиологическая заместительная гормональная терапия.

Возраст 18 лет и старше на день согласия.

Общее состояние по Карнофски (KPS) $\geq 70\%$.

Адекватная функция органов и костного мозга, основанная на соблюдении всех следующих лабораторных критериев в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата:

Абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) $\geq 1500/\text{мкл}$ ($\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) без поддержки гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в течение 2 недель после забора скрининговой лабораторной пробы.

Тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$ ($\geq 100 \text{ ГИ}/\text{л}$) без переливания крови в течение 2 недель после взятия скрининговой лабораторной пробы.

Гемоглобин $\geq 9 \text{ г}/\text{дл}$ ($\geq 90 \text{ г}/\text{л}$) без переливания в течение 2 недель до забора скрининговой лабораторной пробы.

Международный нормализованный коэффициент (INR) $\leq 1,5$ и активированное частичное тромбопластиновое время (аРТТ) $\leq 1,2 \times$ верхний предел нормы (ВГН).

Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) $\leq 3 \times$ ВГН.

Для всех субъектов с документально подтвержденными метастазами в кости: ЩФ $\leq 5 \times$ ВГН. (Для субъектов с mCRPC ЩФ $\leq 10 \times$ ВГН, если можно продемонстрировать, что повышение ЩФ происходит преимущественно в костной ткани).

Общий билирубин $\leq 1,5 \times$ ВГН (для пациентов с болезнью Жильбера $\leq 3 \times$ ВГН).

Креатинин сыворотки $\leq 1,5 \times$ ВГН или расчетный клиренс креатинина $\geq 40 \text{ мл}/\text{мин}$ ($\geq 0,67 \text{ мл}/\text{с}$).

Отношение белка к креатинину в моче (UPCR) $\leq 1 \text{ мг}/\text{мг}$ ($\leq 113,2 \text{ мг}/\text{ммоль}$) креатинина или белок в моче за 24 ч $< 1 \text{ г}$. Для субъектов с UC: $\leq 2,0 \text{ мг}/\text{мг}$ ($\leq 226,4 \text{ мг}/\text{ммоль}$) креатинина или белок в моче за 24 ч $< 2 \text{ г}$.

Отрицательный результат теста на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)

Отрицательный тест на антитела к вирусу гепатита С (ВГС) или положительный тест на антитела к ВГС с последующим отрицательным тестом на РНК ВГС и отсутствием проводимой терапии против ВГС. Примечание: тест на РНК ВГС будет проводиться только для пациентов с положительным тестом на антитела к ВГС.

Способен понимать и соблюдать требования протокола и должен подписать документ об информированном согласии.

Сексуально активные фертильные субъекты и их партнеры должны дать согласие на использование высокоэффективных методов контрацепции в ходе исследования и (а) в течение 1 месяца после последней дозы Соединения 1 и (б) в течение 5 месяцев для женщин после последней дозы ниволумаба, ипилимумаба или ВЕМРЕГ. Также требуется дополнительный метод контрацепции, такой как барьерный метод (например, презерватив). Кроме того, мужчины должны согласиться не сдавать сперму в эти же периоды.

Субъекты женского пола детородного возраста не должны быть беременны на

момент скрининга. Субъекты женского пола считаются способными к деторождению, если не соблюдается один из следующих критериев: постоянная стерилизация (гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия или двусторонняя овариэктомия) или документально подтвержденный постменопаузальный статус (определяемый как 12-месячная аменорея у женщины > 45 лет при отсутствии других биологических или физиологических причин. Кроме того, женщины < 55 лет должны иметь уровень сывороточного фолликулостимулирующего гормона [ФСГ] > 40 мМЕд/мл для подтверждения менопаузы).
Примечание: документация может включать просмотр медицинских записей, медицинский осмотр или опрос истории болезни персоналом исследовательского центра.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Предшествующее лечение Соединением 1, ниволумабом, ипилимумабом или агентами, воздействующими на путь ИЛ-2. Примечание: предшествующая терапия, нацеленная на PD-1/PD-L1 и CTLA-4, для местнораспространенного или метастатического заболевания разрешена для когорт 2 (ccRCC 2L) и 5 (UC [получавшие ICI]).

Для когорт 2 (ccRCC 2L), 3 (mCRPC), 4 и 5 (UC): прием низкомолекулярных ингибиторов киназы любого типа (включая исследуемый ингибитор киназы) в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Для когорты 3 (mCRPC): прием абиратерона в течение 1 недели; ципротерон в течение 10 дней; или прием флутамида, нилутамида, бикалутамида, энзалутамида или других ингибиторов рецепторов андрогенов в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Для групп 2 (ccRCC 2L), 3 (mCRPC), 4 и 5 (UC): получение любого типа противоопухолевых антител или системной химиотерапии в течение 4 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Любые дополнительные лекарственные препараты (например, травяные добавки или традиционные китайские лекарства) для лечения исследуемого заболевания в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Предшествующая лучевая терапия в течение 2 недель до первого исследуемого лечения. Субъекты должны были выздороветь (т.е. степень ≤ 1 или на исходном уровне) от токсичности, связанной с облучением (например, эзофагита, связанного с облучением) до первого исследуемого лечения.

Известные метастазы в головной мозг или краниальное эпидуральное заболевание, если не проведено адекватное лечение лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством (включая радиохимию) и являются стабильными в течение как минимум 4 недель до первой дозы исследуемого препарата.

Примечание: субъекты со случайным обнаружением изолированного поражения головного мозга < 1 см в диаметре может быть приемлемым после одобрения Спонсора, если поражение является рентгенологически стабильным в течение 4 недель до первой дозы и не требует лечения по заключению исследователя.

Примечание: подходящие субъекты должны быть неврологически

бессимптомными и не получать лечения кортикостероидами во время первой дозы исследуемого лечения. Допускается стабильная доза противосудорожных препаратов.

Сопутствующая антикоагулянтная терапия пероральными антикоагулянтами (например, варфарином, прямыми ингибиторами тромбина и фактора Ха) и ингибиторами тромбоцитов (например, клопидогрелем).

Разрешенными антикоагулянтами являются

Низкие дозы аспирина для кардиозащиты (в соответствии с применимыми местными рекомендациями) и низкомолекулярные гепарины (LMWH).

Терапевтические дозы LMWH у субъектов без известных метастазов в головной мозг.

Примечание: субъекты должны прекратить прием пероральных антикоагулянтов в течение 3 дней или 5 периодов полувыведения до первой дозы исследуемого препарата, в зависимости от того, что дольше.

Введение живой аттенуированной вакцины в течение 30 дней до рандомизации. Примечание: по возможности вакцины против SARS-CoV-2 следует вводить как минимум за 2 недели до начала исследуемого лечения.

Субъект имеет неконтролируемое серьезное интеркуррентное или недавнее заболевание, включая, помимо прочего, следующие состояния:

Нестабильное или ухудшающееся сердечно-сосудистое заболевание, включая, но не ограничиваясь следующим:

Застойная сердечная недостаточность класса 3 или 4 по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, нестабильная стенокардия, серьезные сердечные аритмии (например, трепетание желудочков, фибрилляция желудочков, трепетание-мерцание) или фракция выброса $\leq 45\%$ при скрининговой эхокардиограмме или многоканальном сканировании (MUGA).

Неконтролируемая гипертензия, определяемая как устойчивое артериальное давление (АД) > 150 мм рт.ст. систолическое или > 90 мм рт.ст. диастолическое, несмотря на оптимальное антигипертензивное лечение. Примечание: субъекты с артериальной гипертензией должны получать стабильный антигипертензивный режим в течение 7 дней до первой дозы.

Инсульт (включая транзиторную ишемическую атаку [TIA]), инфаркт миокарда или другое ишемическое событие или тромбоэмболию легочной артерии (PE) в течение 12 месяцев до первой дозы.

Тромбоэмболия легочной артерии (PE) или тромбоз глубоких вен (DVT) или предшествующие клинически значимые венозные или не связанные с CVA/TIA артериальные тромбоэмболические явления в течение 3 месяцев до первой дозы, если только они не являются стабильными, бессимптомными и лечатся низкомолекулярным гепарином (LMWH) или пероральными антикоагулянтами в течение по меньшей мере 3 недель до первой дозы. Примечание: субъекты, которым не требуется предшествующая антикоагулянтная терапия, могут иметь право на участие, но должны быть обсуждены и

одобрены медицинским наблюдателем исследования.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе связанные с высоким риском перфорации или образования фистул:

Опухоли, проникающие в ЖКТ из внешних органов.

Активная язвенная болезнь, воспалительное заболевание кишечника, дивертикулит, холецистит, симптоматический холангит или аппендицит или острый панкреатит.

Острая непроходимость кишечника, выходного отверстия желудка, поджелудочной железы или желчных протоков в течение 6 месяцев, если только причина непроходимости не устранена окончательно и у субъекта нет симптомов.

Брюшная фистула, перфорация желудочно-кишечного тракта, кишечная непроходимость или внутрибрюшной абсцесс в течение 6 месяцев до первой дозы.

Примечание: полное заживление внутрибрюшного абсцесса должно быть подтверждено перед первой дозой.

Клинически значимая гематурия, кровавая рвота или кровохарканье > 0,5 чайной ложки (2,5 мл) красной крови или другое значительное кровотечение в анамнезе (например, легочное кровотечение) в течение 12 недель до первой дозы.

Кавитационное поражение (поражения) легких или известные проявления эндобронхиального заболевания.

Поражения, затрагивающие крупные кровеносные сосуды, включая, помимо прочего, нижнюю полую вену, легочную артерию или аорту. *Примечание: субъекты с внутрисосудистым распространением опухоли могут иметь право на участие после утверждения Спонсором.*

Опасная для жизни токсичность в анамнезе, связанная с предшествующей иммунотерапией (например, лечение антителами к CTLA-4 или к PD-1/PD-L1 или любое другое антитело или лекарственное средство, специально нацеленное на костимуляцию Т-клеток или пути иммунных контрольных точек, за исключением тех, которые вряд ли повторятся при стандартных контрамерах (например, гипотиреоз)

Другие клинически значимые расстройства, такие как:

Любое активное, известное или подозреваемое аутоиммунное заболевание.

Примечание: к участию допускаются субъекты с сахарным диабетом I типа, гипотиреозом, требующим только заместительной гормональной терапии, кожными заболеваниями (такими как витилиго, псориаз или алопеция), не требующими системного лечения, или состояниями, рецидив которых не ожидается при отсутствии внешнего триггера.

Любое состояние, требующее системного лечения кортикостероидами (> эквивалент преднизолона 10 мг в день) или другие иммунодепрессанты в течение 14 дней после рандомизации. *Примечание: разрешены ингаляционные, интраназальные, внутрисуставные или местные стероиды. Дозы заместительных стероидов для надпочечников > эквивалент преднизолона 10 мг в сутки разрешен при отсутствии активного аутоиммунного заболевания. Также разрешено непостоянное кратковременное*

применение системных кортикостероидов при аллергических состояниях (например, аллергия на контраст).

Активная инфекция, требующая системного антимикробного лечения (антибиотики, противогрибковые, противовирусные). *Примечание: разрешено профилактическое лечение антибиотиками.*

Известная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или заболевание, связанное с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Идиопатический легочный фиброз, организуемая пневмония, пневмонит, индуцированный лекарственными средствами, идиопатический пневмонит в анамнезе или признаки активного пневмонита при скрининговой КТ грудной клетки

Известная или подозрение на инфекцию SARS-CoV-2 в течение одного месяца до зачисления. *Примечание: для зачисления требуется демонстрация того, что субъект излечился от инфекции.*

Серьезные незаживающие рана/язва/перелом кости. *Примечание: допускаются незаживающие раны или язвы, если они обусловлены опухолевыми поражениями кожи.*

Синдром малабсорбции.

Фармакологически некомпенсированный симптоматический гипотиреоз.

Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (классы В или С по шкале Чайлд-Пью).

Потребность в гемодиализе или перитонеальном диализе.

Трансплантация солидных органов или аллогенных стволовых клеток.

Опасная для жизни токсичность в анамнезе, связанная с предшествующей иммунотерапией (например, лечение антителами к CTLA-4 или к PD-1/PD-L1 или любое другое антитело или лекарственное средство, специально нацеленное на костимуляцию Т-клеток или пути иммунных контрольных точек), за исключением тех, которые вряд ли повторятся и их можно контролировать при стандартном лечении (например, гипотиреоз)

1. Полное заживление раны после серьезной операции должно произойти как минимум за 2 недели до первой дозы и за 1 неделю после небольшого хирургического вмешательства (*примечание: биопсию опухоли следует проводить за ≥ 7 дней до первой дозы*). Субъекты с клинически значимыми текущими осложнениями от предшествующего хирургического вмешательства не допускаются.

2. Скорректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Фридеричия, (QTcF) > 480 мс на электрокардиограмме (ЭКГ) в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата.

Примечание: если на одной ЭКГ показан QTcF с абсолютным значением > 480 мс, две дополнительные ЭКГ с интервалом примерно 3 минуты должны быть выполнены в течение 30 минут после начальной ЭКГ, и среднее значение этих трех последовательных результатов для QTcF будет использоваться для определения приемлемости

3. Психическое заболевание в анамнезе, которое может помешать выполнению требований протокола или информированному согласию.

4. Беременные или кормящие женщины.
5. Невозможность проглотить исследуемый состав.
6. Ранее выявленная аллергия или повышенная чувствительность к компонентам исследуемых лекарственных форм в анамнезе, тяжелые инфузионные реакции на моноклональные антитела в анамнезе.
7. Любое другое активное злокачественное новообразование в течение 2 лет до первой дозы исследуемого препарата, за исключением местноизлечимых видов рака, которые были явно излечены, таких как базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи, поверхностный рак мочевого пузыря или карцинома *in situ* предстательной железы, шейки матки или груди.

РАСЧЕТНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ УЧАСТИЯ СУБЪЕКТА

[001048] Подсчитано, что субъекты с запущенными солидными опухолями могут получать исследуемое лечение в среднем примерно 6-14 месяцев в зависимости от типа опухоли и линии терапии. Исследование предназначено для субъектов, получающих ипилимумаб до 4 доз, ниволумаб и ВЕМРЕГ до 2 лет в зависимости от даты первой дозы исследуемого лечения и Соединение 1 до тех пор, пока субъект не испытывает потери клинического эффекта или соответствует критерию прекращения. Субъекты будут находиться под наблюдением до смерти, отзыва согласия или решения Спонсора больше не собирать эти данные.

РАСЧЕТНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

[001049] Подсчитано, что для набора и лечения участников исследования потребуется приблизительно от 24 до 36 месяцев. После того, как будет собрано достаточно данных для адекватной оценки всех конечных точек исследования, включая ОВ, и после уведомления центра Спонсором, исследование будет считаться завершенным в центрах и в странах, где больше нет активных субъектов. Истинная продолжительность исследования может быть больше или меньше из-за расхождения с предположениями или из-за влияния глобальной пандемии COVID-19 на набор участников и другие аспекты проведения исследования.

КОНЕЦ ИССЛЕДОВАНИЯ

[001050] Окончание исследования определяется как более поздняя из двух дат: дата последнего визита или процедуры для последнего оставшегося субъекта или дата получения последней точки данных, необходимой для последующего наблюдения для последнего субъекта.

ДОЗА/ ПУТЬ/ИНТЕРВАЛ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО РЕЖИМА

Таблетки Соединения 1

[001051] Таблетки Соединения 1 будут поставляться в дозировках 20 и 80 мг. Таблетки следует хранить при контролируемой комнатной температуре. Субъекты будут принимать исследуемое лекарство перорально один раз в сутки (qd).

[001052] Примечание: в случае более низких уровней доз Соединения 1, чем 80 мг qd, будут использоваться таблетки с дозировкой 20 мг. В случае более высоких уровней доз

Соединения 1, чем 80 мг, будет использоваться комбинация таблеток с дозировками по 80 мг и 20 мг.

[001053] Таблетки Соединения 1 нельзя измельчать или разжевывать. Субъекты должны быть проинструктированы не принимать пищу в течение по меньшей мере 2 часов до и по меньшей мере 1 час после приема Соединения 1. Субъект должен принимать назначенную дозу Соединения 1 перорально, запивая минимум 8 унциями (240 мл) воды.

Ниволумаб

[001054] Ниволумаб будут вводить в клинике в виде в/в инфузии в течение примерно 30 минут.

[001055] Ниволумаб будут вводить в одном из двух режимов дозирования:

360 мг один раз каждые 3 недели (q3w) при введении в комбинации с Соединением 1 и/или ВЕМРЕГ

3 мг/кг один раз каждые 3 недели (q3w) для первых четырех доз при введении в комбинации с ипилимумабом (с Соединением 1 или без него). После завершения первых четырех доз и прекращения дальнейшего введения ипилимумаба, будут вводить ниволумаб в фиксированной дозе 480 мг в виде в/в инфузии в течение 30 минут каждые 4 недели (q4w).

[001056] Первоначальная инфузия ниволумаба будет проводиться без премедикации из-за потенциальных реакций, связанных с инфузией. Премедикация при инфузионных реакциях допускается после начальной инфузии. Болюсное или внутривенное введение ниволумаба не допускается.

Ипилимумаб

[001057] Ипилимумаб будут вводить в клинике в дозе 1 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение примерно 30 минут один раз каждые 3 недели (q3w) максимум 4 дозы. Первоначальная инфузия будет проводиться без премедикации из-за потенциальных реакций, связанных с инфузией. Премедикация при инфузионных реакциях допускается после начальной инфузии. Болюсное или внутривенное введение ипилимумаба не допускается.

ВЕМРЕГ

[001058] ВЕМРЕГ будут вводить в клинике в дозе 0,006 мг/кг в виде в/в инфузии каждые 3 недели.

[001059] Субъектов следует тщательно контролировать на предмет инфузионных реакций во время введения бемпегальдеслейкина. Если субъект испытывает инфузионную реакцию или гипотензию ≥ 2 степени в течение нескольких дней после введения дозы бемпегальдеслейкина, субъект может находиться под наблюдением в течение ночи или в течение более длительного времени по усмотрению исследователя.

[001060] Из-за потенциального риска развития гипотензии после введения ВЕМРЕГ следует рассмотреть вопрос об отмене антигипертензивных препаратов, включая диуретики, а также других лекарственных средств с гипотензивными свойствами (например, альфа-блокаторов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы), особенно когда терапия включает несколько антигипертензивных лекарственных

средств и классов, отличных от тиазидных диуретиков. Субъекты исследования, принимающие препараты с антигипертензивным эффектом для лечения ишемической болезни сердца (например, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и т.д.), должны иметь возможность воздержаться от приема этих лекарственных средств. При отказе от антигипертензивных препаратов отменять не менее чем за 12 часов и не более чем за 48 часов до каждой дозы VEMPEG. Антигипертензивные препараты могут быть восстановлены между дозами VEMPEG в любое время по клиническим показаниям (например, на основании результатов мониторинга артериального давления).

ПРИМЕНЕНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕЧЕНИЯ

[001061] Первые дозы Соединения 1 и все дозы в/в исследуемого лечения будут вводиться в исследовательском центре. После первой дозы Соединения 1 субъект должен принимать последующие дозы Соединения 1 вне клиники примерно в одно и то же время каждый день и должен осуществлять это натощак, как описано в этом разделе. ПРИМЕЧАНИЕ: для субъектов, зарегистрированных в когорте 3 стадии расширения (mCRPC), лечение Соединением 1 должно проводиться в течение ≥ 7 дней до любого запланированного сканирования костей.

[001062] Комбинированная терапия Соединением 1+ниволумабом:

Как на стадиях повышения дозы, так и на стадиях расширения когорты лекарственное средство Соединение 1 будут вводить субъектам qd натощак. Субъекты также получают в/в вливание ниволумаба (360 мг q3w) в течение примерно 30 минут в месте проведения исследования. В дни, когда вводят оба агента, первым следует вводить Соединение 1. Дозирование комбинированной терапии начинается в день первой дозы (SSV1/день 1) и продолжается до тех пор, пока субъект не прекратит исследуемое лечение. Субъекты будут находиться под наблюдением в течение не менее 30 минут в клинике после каждой в/в инфузии ниволумаба.

[001063] Комбинированная терапия Соединением 1+ниволумабом+ипилимумабом:

Как на стадиях повышения дозы, так и на стадиях расширения когорты лекарственное средство Соединение 1 будут вводить субъектам qd натощак. Субъекты также получают в/в инфузии ниволумаба (3 мг/кг q3w \times 4, затем 480 мг q4w) и ипилимумаба (1 мг/кг q3w \times 4) в месте проведения исследования. В дни, когда вводятся все агенты, сначала следует вводить Соединение 1, затем ниволумаб, а затем ипилимумаб. В дни, когда оба препарата вводятся внутривенно, сначала следует вводить ниволумаб, а затем ипилимумаб. За инфузией ниволумаба (примерно 30 минут) должна сразу же следовать промывка разбавителем для очистки линии ниволумаба перед началом инфузии ипилимумаба. Второй инфузией всегда будет исследуемое лекарственное средство ипилимумаб (примерно 30-минутная инфузия), и она начнется после промывки инфузионной линии, замены фильтров и наблюдения за субъектом, чтобы убедиться в отсутствии реакции на инфузию. Ожидается, что время между инфузиями составит не менее 30 минут (от окончания инфузии ниволумаба до начала инфузии ипилимумаба). Дозирование комбинированной терапии начинается в день первой дозы (SSV1/день 1) и

продолжается до тех пор, пока субъект не прекратит исследуемое лечение. Субъекты будут находиться под наблюдением в течение не менее 30 минут в клинике после завершения всех в/в вливаний.

[001064] Комбинированная терапия Соединением 1+ниволумабом+ВЕМРЕГ:

Как на стадиях повышения дозы, так и на стадиях расширения когорты лекарственное средство Соединение 1 будут вводить субъектам qd натошак. Субъекты также получают в/в инфузии ниволумаба (360 мг q3w) и ВЕМРЕГ (0,006 мг/кг q3w) в месте проведения исследования. В дни, когда вводятся все агенты, сначала следует вводить Соединение 1, затем ВЕМРЕГ, а затем ниволумаб. За инфузией ВЕМРЕГ должна сразу же следовать промывка разбавителем для очистки линии, а время введения должно включать время, необходимое для промывки. Введение ниволумаба следует начинать не менее чем через 30 минут после окончания введения ВЕМРЕГ. Дозирование комбинированной терапии начинается в день первой дозы (SSV1/день 1) и продолжается до тех пор, пока субъект не прекратит исследуемое лечение. Субъекты будут находиться под наблюдением в течение не менее 30 минут в клинике после завершения всех в/в вливаний.

[001065] Однокомпонентная терапия Соединением 1 (только стадия расширения когорты):

Соединение 1 будет вводиться субъектам qd натошак.

[001066] Комбинированная терапия ниволумабом+ипилилумабом (только стадия расширения когорты):

Субъекты получают в/в инфузии ниволумаба (3 мг/кг q3w × 4, затем 480 мг q4w) и ипилимумаба (1 мг/кг q3w × 4) в месте проведения исследования. В дни, когда вводят оба препарата, сначала следует вводить ниволумаб, а затем ипилимумаб. За инфузией ниволумаба (примерно 30 минут) должна сразу же следовать промывка разбавителем для очистки линии ниволумаба перед началом инфузии ипилимумаба. Второй инфузией всегда будет исследуемое лекарственное средство ипилимумаб (примерно 30-минутная инфузия), и она начнется после промывки инфузионной линии, замены фильтров и наблюдения за субъектом, чтобы убедиться в отсутствии реакции на инфузию. Ожидается, что время между инфузиями составит не менее 30 минут (от окончания инфузии ниволумаба до начала инфузии ипилимумаба). Дозирование комбинированной терапии начинается в день первой дозы (SSV1/день 1) и продолжается до тех пор, пока субъект не прекратит исследуемое лечение. Субъекты будут находиться под наблюдением в течение не менее 30 минут в клинике после завершения всех в/в вливаний.

[001067] Комбинированная терапия ниволумабом+ВЕМРЕГ (только стадия расширения когорты):

Субъекты получают в/в инфузии ниволумаба (360 мг) и ВЕМРЕГ (0,006 мг/кг) q3w в месте проведения исследования. В дни, когда вводят оба препарата, сначала следует вводить ВЕМРЕГ, а затем ниволумаб. За инфузией ВЕМРЕГ должна сразу же следовать промывка разбавителем для очистки линии, а время введения должно включать время, необходимое для промывки. Введение ниволумаба следует начинать не менее чем через 30

минут после окончания введения BEMPEG. Дозирование комбинированной терапии начинается в день первой дозы (SSV1/день 1) и продолжается до тех пор, пока субъект не прекратит исследуемое лечение. Субъекты будут находиться под наблюдением в течение не менее 30 минут в клинике после завершения всех в/в вливаний.

ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

[001068] Оценка безопасности будет включать оценку нежелательных явлений, основных показателей жизнедеятельности, электрокардиограмм (ЭКГ), лабораторных анализов и сопутствующих лекарств для всех когорт исследования. Исследователем будут оцениваться серьезность нежелательных явлений, степень тяжести и связь с исследуемым лечением. Степень тяжести будет определяться в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака, версия 5 (NCI CTCAE v5).

[001069] Безопасность для субъектов, получающих комбинированную терапию, будет оцениваться по графику, основанному на дате первой дозы, т.е. визите 1 исследования безопасности (SSV1)/день1. SSV требуется перед каждой запланированной инфузией исследуемого препарата (SSV может произойти в любое время в течение 72 часов до инфузии, но показатели жизненно важных функций должны оцениваться в течение 60 минут до начала инфузии). SSV будут выполняться по меньшей мере каждые 3 недели (т.е. с интервалом не более 3 недель) независимо от того, планируется ли инфузия иммунотерапевтического препарата или нет. Для субъектов, назначенных для получения Соединения 1+ниволумаб+ипилимумаб, интервал SSV будет меняться как минимум каждые 4 недели (т.е. не более 4 недель) после завершения лечения ипилимумабом. В течение периода оценки DLT требуются дополнительные посещения для обеспечения безопасности и других оценок.

ОЦЕНКИ ОПУХОЛИ

[001070] Опухоли будут оцениваться с использованием критериев RECIST 1.1. Субъектов будут оценивать с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ во время скрининга и периодически после даты первой дозы исследуемого лечения до рентгенографического PD в соответствии с RECIST 1.1, как это определено исследователем. Рентгенологические оценки опухоли будут продолжаться по графику, определенному протоколом, независимо от того, будет ли сокращено, задержано, отложено или прекращено лечение в рамках исследования.

[001071] Грудь/Живот/Таз (CAP): КТ CAP или КТ органов грудной клетки и МРТ живота/таза будут проводиться у всех субъектов при скрининге и каждые 9 недель (± 5 дней) в течение первых 12 месяцев исследования. По завершении 52 недель исследования эти оценки будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней).

[001072] Мозг: МРТ (или КТ) головного мозга будет выполняться при скрининге у всех субъектов. Предварительная визуализация головного мозга, выполненная в качестве стандарта лечения за 45 дней до первой дозы исследуемого препарата, может быть использована для определения приемлемости. После начала исследуемого лечения МРТ

(или КТ) сканирования головного мозга требуются только у субъектов с подтвержденными метастазами в головной мозг или при наличии клинических признаков и симптомов, указывающих на новые метастазы в головной мозг. Оценки после первой дозы исследуемого препарата будут проводиться каждые 9 недель (± 5 дней) в течение первых 12 месяцев исследования. По завершении 52 недель исследования эти оценки будут проводиться каждые 12 недель (± 7 дней). МРТ является предпочтительным методом визуализации головного мозга. Если вместо МРТ проводится КТ головного мозга, неоднозначные результаты должны быть подтверждены МРТ. Субъектам, у которых во время скрининговой оценки не было подтверждено наличие метастазов в головной мозг, не требуется проходить визуализацию головного мозга после начала исследуемого лечения, за исключением случаев, когда это имеет клинические показания.

[001073] Сканирование костей: Сканирование костей с технецием (ТБС) будет выполняться при скрининге у всех субъектов с mCRPC и у субъектов с другими показаниями к опухолям, у которых в анамнезе или имеются клинические симптомы (например, боль в костях) метастазов в кости. После начала исследуемого лечения сканирование костей требуется всем субъектам в когорте 3 стадии расширения (mCRPC) и любым другим субъектам с документально подтвержденными поражениями костей или при наличии клинических признаков и симптомов, указывающих на новые метастазы в кости. Оценки субъектов с mCRPC будут проводиться каждые 9 недель (± 5 дней) после первой дозы в течение первых 12 месяцев и каждые 12 недель (± 14 дней) после этого; для субъектов с другими типами опухолей сканирование костей будет проводиться каждые 12 недель (± 7 дней) в течение первых 12 месяцев и каждые 24 недели (± 14 дней) после этого.

ПРИМЕЧАНИЕ: для субъектов, зарегистрированных в когорте 3 стадии расширения (mCRPC), лечение Соединением 1 должно проводиться в течение ≥ 7 дней до любого запланированного сканирования костей. За исключением пациентов с mCRPC, результаты сканирования костей сами по себе не могут использоваться для определения прогрессирования или ответа в этом исследовании и должны быть подтверждены с помощью КТ/МРТ. Поражение костей, подтвержденное с помощью КТ/МРТ должны быть зарегистрированы как нецелевые или новые поражения. ПЭТ-сканирование или обычные пленки не считаются адекватными методами визуализации для измерения поражений костей. Оценки сканирования костей заканчиваются в день последнего сканирования КТ/МРТ. Если график сканирования костей не совпадает с последним сканированием КТ/МРТ, дополнительное сканирование костей не требуется после выполнения последнего КТ/МРТ.

[001074] Независимый центральный обзор:

[001075] Для того чтобы определить конечные точки рентгенографического исследования для выбранных когорт, BIRC может проводить центральный обзор рентгенографических изображений. Все требуемые протоколом рентгенографические оценки опухолей для этих выбранных когорт будут отправлены в BIRC, который также рассмотрит предыдущие данные истории облучения и информацию о предшествующей

местной терапии с целью выбора целевых поражений. Подробности приведены в Руководстве по визуализации.

ОЦЕНКА ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ

[001076] Для субъектов с mCRPC на стадии расширения когорты образцы онкомаркеров (ПСА) будут собирать при скрининге и во время исследования до начала последующей системной противоопухолевой терапии или безвозвратной потери для последующего рентгенологического наблюдения (включая госпитализацию). Оценки онкомаркеров не будут использовать для определения прогрессирующего заболевания или принятия решений о лечении в этом исследовании.

ПОСЛЕДУЮЩИЕ ОЦЕНКИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

[001077] Со всеми субъектами будут связываться примерно каждые 12 недель (\pm 14 дней) после их последнего контрольного визита после лечения (т.е. FU-2), чтобы оценить статус выживания и документально подтвердить получение системного NРАСТ, если только субъект не умрет, согласие на участие в неинтервенционных оценках исследования не будет отозвано или спонсор считает, что для исследования было собрано достаточно данных об эффективности.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ

[001078] Образцы крови будут получены для оценки ФК Соединения 1 и его потенциальных метаболитов для монотерапии и комбинированной терапии. Образцы крови для определения ФК ниволумаба, ипилимумаба и/или ВЕМРЕГ также будут собирать для когорт комбинированной терапии.

Для стадии повышения дозы:

Образцы крови будут получены для оценки ФК Соединения 1 и его потенциальных метаболитов:

В день первой дозы исследуемого препарата (SSV1[день 1]): перед введением любого исследуемого препарата и через 2 ч, 4 ч и 6-8 ч после введения Соединения 1.

На 10-й день: до введения дозы и через 2 ч после введения дозы Соединения 1.

На 21-й день: до введения любого исследуемого препарата и через 2 ч, 4 ч и 6-8 ч после введения дозы Соединения 1.

В SSV2 (день 22), SSV3, SSV4, SSV5, SSV7 и SSV10: до введения дозы и через 2 часа после введения дозы Соединения 1.

Образцы крови будут получены для измерения концентрации ниволумаба (сыворотка) и ипилимумаба (сыворотка):

перед введением дозы и в конце каждой инфузии в SSV1 (день 1), SSV2, SSV4, SSV7, SSV10 и во время контрольных посещений после лечения (FU-1 и FU-2)

Образцы крови будут получены для измерения концентрации ВЕМРЕГ (плазма): до введения дозы, в конце инфузии ВЕМРЕГ и через 4 часа после введения дозы SSV1 (день 1), а также в дни 5 (\pm 2 дня) и 10 (\pm 2 дня) после инфузии 1-го дня.

Перед введением и в конце инфузии в SSV2, SSV7 и SSV10

Стадия расширения когорты:

Образцы крови будут получены для Соединения 1 Соединения 1 и его потенциальных метаболитов в следующие сроки:

до введения дозы и через 2 часа после введения Соединения 1 Соединения 1 в SSV1 (день 1), SSV2 (день 22), SSV3, SSV4, SSV5, SSV7 и SSV10.

Для субъектов с mCRPC (Когорта 3): образцы ФК будут собираться во время сканирования костей для первых двух сканирований костей после начала лечения (т.е. приблизительно на 85-й и 169-й дни).

Образцы крови будут собираться для измерения концентрации ниволумаба (сыворотка) и ипилиумаба (сыворотка) в группах комбинированного лечения:

перед введением дозы и в конце каждой инфузии в SSV1 (день 1), SSV2, SSV4, SSV7, SSV10 и во время контрольных посещений после лечения (FU-1 и FU-2)

Образцы крови будут собираться для измерения концентрации BEMPEG (плазма) в группах комбинированного лечения:

перед дозой и в конце каждой инфузии в SSV1 (день 1), SSV2, SSV4, SSV7 и SSV10

ОЦЕНКИ ИММУНОГЕННОСТИ

[001079] Образцы крови будут получены от всех субъектов в когорте с комбинированной терапией на стадии повышения дозы и на стадии расширения когорты для оценки иммуногенности до введения дозы в SSV1 (день 1), SSV2, SSV4, SSV7, SSV10 и во время последних контрольных посещений после лечения (FU-2). Оценки иммуногенности не требуются для групп монотерапии Соединением 1.

ОЦЕНКИ БИОМАРКЕРОВ

[001080] Образцы периферической крови будут получены для когорт, получающих монотерапию или комбинированную терапию. Если возможно, образцы крови для профилирования иммунных клеток также следует собирать у субъектов, страдающих CRS.

[001081] Для всех субъектов опухолевая ткань (самая последняя архивная ткань, ≤ 2 года с момента сбора) будет получена до первой дозы исследуемого препарата. Если архивный материал недоступен, субъекту следует выполнить биопсию свежей опухоли, если она может быть безопасно доступна по оценке местной интервенционной радиологии (IR) и исследователя (например, поражения кожи, поражения подкожных лимфатических узлов, поражения с низким риском, если есть доступ с помощью биопсии под визуальным контролем). Обратитесь к Pharmacodynamic/Biomarker Laboratory Manual и контактируйте с представителям Спонсора по трансляционной медицине с вопросами и конкретными инструкциями.

[001082] Если субъекты проходят биопсию опухоли во время скрининга, эта биопсия должна быть завершена как минимум за 7 дней до начала исследуемого лечения, и у субъекта должно наблюдаться полное заживление ран до получения первой дозы исследуемого лечения. Если это применимо, введение дозы Соединения 1 следует начинать за 48 часов до сбора необязательных биопсий во время лечения с достаточным временем (минимум 7 дней), чтобы обеспечить полное заживление раны после биопсии до возобновления исследуемого лечения. Если субъект не получает Соединение 1 в рамках

назначенной схемы лечения, отсрочки лечения исследования или периода для заживления ран не требуется.

[001083] Для субъектов с mCRPC в когорте 3 стадии расширения когорты образцы плазмы и/или сывороточных биомаркеров костей будут собирать вместе со сканированием костей.

[001084] Исследовательский анализ может включать в себя следующее:

Геномный анализ и анализ экспрессии (например, мутационные изменения, мутационная нагрузка опухоли [TMB] и т.д.)

Исходная экспрессия важных мишеней

Изменения биомаркеров по сравнению с исходным уровнем, где это применимо

Анализ биомаркеров в плазме/сыворотке (например, цитокины, хемокины, костные биомаркеры для соответствующих показаний и т.д.)

Профилирование иммунных клеток (например, Т-клетки, моноциты, другие соответствующие типы клеток)

Другие анализы, относящиеся к конкретным показаниям (например, метаболомика, циркулирующие опухолевые клетки [CTC], циркулирующая опухолевая ДНК [ctDNA])

[001085] Образцы также могут быть использованы для разработки анализа, чтобы облегчить идентификацию новых биомаркеров. Сбор образцов биомаркеров может быть прекращен досрочно или частота взятия образцов может быть изменена по усмотрению Спонсора.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Стадия повышения дозы

[001086] Количество субъектов в когорте повышения дозы было выбрано на основе хорошо обоснованного пробного дизайна повышения дозы «3+3» фазы 1. Субъектов объединяют в когорты, оценивающие режим комбинированного лечения по схеме «3+3», при этом каждая когорта первоначально состоит из 3 субъектов при уровне дозы Соединения 1 Соединения 1 и потенциально расширяется до 6 субъектов в зависимости от количества наблюдаемых случаев DLT. Дополнительные субъекты могут быть добавлены при любом уровне дозы Соединения 1 Соединения 1 для оценки режима комбинированной терапии (всего до 12 субъектов), если Комиссия по анализу когорт придет к выводу, что при этом уровне дозы должны быть получены дополнительные данные о безопасности.

[001087] Обобщения будут сосредоточены на АЕ и ответе опухоли по когортам. Нежелательные явления будут сведены в таблицу по классу системы органов (SOC) и предпочтительному термину (PT) согласно Медицинскому словарю регуляторной деятельности (MedDRA). Выбранные лабораторные параметры будут обобщены.

Стадия расширения когорты:

[001088] Когорты расширения группы с несколькими видами лечения, специфичные для опухолей, будут включать субъектов до тех пор, пока не будет достигнут целевой размер выборки для каждой группы лечения. Опухолеспецифическая расширенная когорта или группа лечения могут быть открыты и закрыты для регистрации в любое время по

усмотрению Спонсора. Дизайн регистрации для групп монотерапии Соединением 1 включает оценку бесполезности из-за ограниченных доступных клинических данных о пользе в запланированных популяциях пациентов. Для групп комбинированного лечения нет необходимости в оценке бесполезности, поскольку запланированные препараты для внутривенного введения имеют клинические прецеденты клинической активности.

Группы комбинированной терапии

[001089] Целью групп комбинированной терапии когорты на стадии расширения когорты является оценка ЧОО для каждой группы лечения. Таким образом, для ЧОО будут построены 2-сторонние 80% и 60% доверительные интервалы (ДИ) Блейкера, обеспечивающие 90% и 80%, соответственно, 1-сторонней достоверности при интерпретации нижней границы. Размер выборки из 40 субъектов для каждой группы комбинированной терапии был выбран таким образом, чтобы нижняя граница 2-стороннего 80% ДИ была расширена не более чем на 10 процентных пунктов от точечной оценки.

Пример доверительных интервалов Блейкера для ЧОО для расширенных когорт с 1-сторонними интерпретациями нижней границы							
Наблюдаемые ответы (всего N=40)	Наблюдаемая ЧОО	80% 2-сторонний ДИ			60% 2-сторонний ДИ		
		LCL	UCL	Истинная ЧОО^b (достоверность 90%)	LCL	UCL	Истинная ЧОО^b (достоверность 80%)
20	0,500	0,399	0,601	$\geq 0,399$	0,425	0,575	$\geq 0,425$
15	0,375	0,274	0,487	$\geq 0,274$	0,313	0,450	$\geq 0,313$
14	0,350	0,251	0,462	$\geq 0,251$	0,288	0,425	$\geq 0,288$
13	0,325	0,237	0,437	$\geq 0,237$	0,263	0,400	$\geq 0,263$
12	0,300	0,212	0,404	$\geq 0,212$	0,239	0,375	$\geq 0,239$
11	0,275	0,186	0,375	$\geq 0,186$	0,213	0,350	$\geq 0,213$
10	0,250	0,168	0,350	$\geq 0,168$	0,188	0,319	$\geq 0,188$

ДИ, доверительный интервал; LCL, нижний доверительный предел; ЧОО, частота объективных ответов; UCL, верхний доверительный предел

^b 1-сторонняя интерпретация нижней границы

Терапевтические группы с одним агентом

[001090] Дизайн Гехана будет использоваться для групп однокомпонентного монотерапии Соединением 1 на стадии расширения когорты с намерением гарантировать, что Соединение 1 проявляет клиническую активность по меньшей мере у 20% субъектов когорты с опухолью. Первоначально 14 субъектов будут включены в группу лечения монотерапией Соединением 1 из когорты с опухолью и будут наблюдаться в течение 6 месяцев. Если ни у одного из первоначально зарегистрированных субъектов не будет ответа

опухоли в соответствии с RECIST 1.1, то группа лечения будет закрыта, а истинная частота ответов будет объявлена меньшей, чем 20%. Если у 1 или более субъектов наблюдается ответ опухоли в соответствии с RECIST 1.1, будут зачислены дополнительные 16 субъектов. В конце исследования будут оценены показатели ответа и рассчитаны соответствующие 90% ДИ.

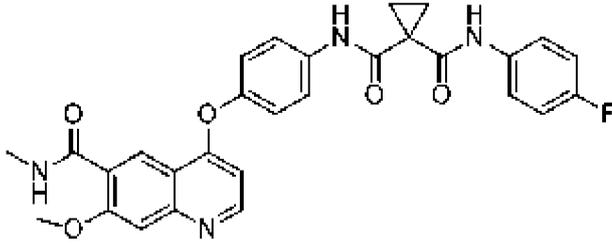
Другие варианты осуществления изобретения

[001092] Вышеизложенное раскрытие было описано более подробно с помощью иллюстрации и примера с целью ясности и понимания. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и способы. Однако следует понимать, что могут быть сделаны многие изменения и модификации, оставаясь в пределах сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения.

[001093] Таким образом, объем изобретения следует определять не со ссылкой на приведенное выше описание, а со ссылкой на нижеследующую прилагаемую формулу изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые она дает право.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1:



(1)

или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество,

в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки или фармацевтической композиции, содержащей ингибитор контрольной точки.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, цемиплимаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислейлизумаба, торипалимаба, спартализумаба, достарлимаба, KN035 (Jiangsu Alphamb Biopharmaceuticals Co.), косибелимаба (ранее SK-301), CA-170 (Curis, Inc.), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb Co.) и ипилимумаба.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки представляет собой атезолизумаб, авелумаб или ниволумаб.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально один раз в сутки (qd) или два раза в сутки (bid).

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 5 мг до около 80 мг.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из около 10 мг, 20 мг, 40 мг, 60 мг и 80 мг.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки вводят субъекту внутривенно (в/в).

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели в течение периода лечения.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что доза ингибитора контрольной точки составляет от около 100 мг до около 1700 мг.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки представляет собой атезолизумаб, а доза атезолизумаба составляет около 840 мг, вводимая один раз в две недели, около 1200 мг, вводимая один раз в три недели, или 1680 мг, вводимая один раз в четыре недели.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что атезолизумаб вводят субъекту в виде единичной лекарственной формы для в/в введения, причем лекарственная форма содержит 840 мг, 1200 мг или 1680 мг атезолизумаба, воду, ледающую уксусную кислоту, L-гистидин, полисорбат 20 и сахарозу.

13. Способ по п. 11 или 12, отличающийся тем, что атезолизумаб вводят субъекту в виде единичной лекарственной формы для в/в введения, причем лекарственная форма продается как Tecentriq®.

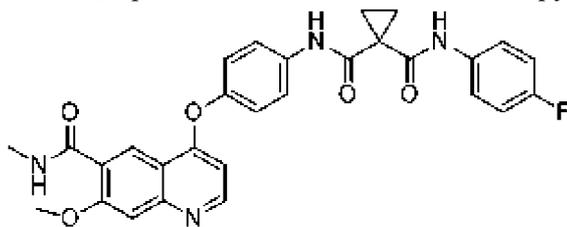
14. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки представляет собой авелумаб, а доза авелумаба составляет около 800 мг, вводимая один раз в две недели, около 1200 мг, вводимая один раз в три недели, или 1600 мг, вводимая один раз в четыре недели.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что авелумаб вводят в дозе около 800 мг один раз каждые две недели в виде внутривенной инфузии.

16. Способ по пп. 1-10, отличающийся тем, что ингибитор контрольной точки представляет собой ниволумаб, а доза ниволумаба составляет около 360 мг, вводимая каждые три недели.

17. Способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей Соединение 1, причем Соединение 1 имеет структуру:



(1)

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба или фармацевтической композиции, содержащей ниволумаб; и

(iii) введение субъекту терапевтически эффективного количества дополнительного иммуномодулирующего агента или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество иммуномодулирующего агента.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что дополнительный иммуномодулирующий агент представляет собой ипилимумаб.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что ипилимумаб вводят в виде четырех в/в доз по около 1 мг/кг в/в каждые три недели.

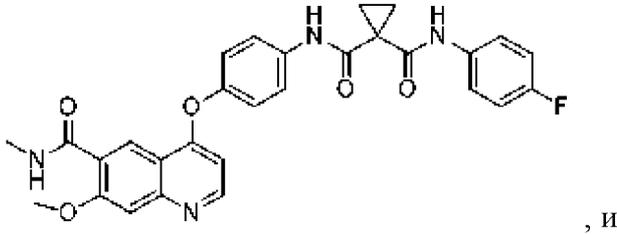
20. Способ по п. 17, отличающийся тем, что дополнительный

иммуномодулирующий агент представляет собой ВЕМРЕГ.

21. Способ по п. 18, отличающийся тем, что ВЕМРЕГ вводят в количестве около 0,006 мг/кг в/в каждые три недели.

22. Способ лечения рака у субъекта, включающий:

(i) введение субъекту дозы от около 5 мг до около 100 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, причем Соединение 1 имеет структуру:



(1)

(ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества ниволумаба и по меньшей мере одного дополнительного иммуномодулирующего агента.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что иммуномодулирующий агент выбран из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4 и агента, направленного на ИЛ-2.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 и ингибитор CTLA-4 выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, атезолизумаба (TECENTRIQ®), дурвалумаба, авелумаба (BAVENCIO®), цемиплимаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислейлизумаба, торипалимаба, спартализумаба, достарлимаба, KN035 (Jiangsu Alphamb Biopharmaceuticals Co.), косибелимаба (ранее СК-301), СА-170 (Curis, Inc.), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb Co.) и ипилимумаба (Yervoy, Bristol Myers Squibb Co.).

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что агент, нацеленный на ИЛ-2, выбран из группы, состоящей из агониста CD122-предпочтительного пути ИЛ-2, агониста, влияющего на PEG-IL-2R $\alpha\beta$, агониста, влияющего на IL-2R β , агониста, влияющего на IL-2R $\beta\gamma_c$, слитого белка IL-2v/IL-2 α , моноклонального антитела к EDB (L19)/IL-2v, слитого с L19/TNF ν , моноклонального антитела к GD2/IL-2v, моноклонального антитела к FAP/IL-2v, моноклонального антитела к SEA/IL-2v, моноклонального антитела к PD-1/IL-2v, вакцины из опухолевых клеток пациента+HD-IL-2, адоптивной клеточной терапии+инфузии ИЛ-2, адоптивной клеточной терапии+инфузии ИЛ-2+моноклонального антитела к PD-1, ортогональных мутантных пар IL-2v/IL-2R β , конъюгата моноклонального антитела к IL-2R α /PBD, агониста, влияющего на PEG-IL-2R α , слитого белка IL-2v/Fc человека, слитого белка, влияющего на PEG-IL-2R α (N88D)/IgG1, моноклонального антитела к IL-2/IL-2v, рекомбинантной плазмиды, кодирующей ИЛ-2, PPI, TGF- β 1 и ИЛ-10 и антагониста IL-2R β .

26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что Соединение 1 представляет собой кристаллическую твердую форму свободного основания Соединения 1, охарактеризованную как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма

G, Форма H, Форма K, Форма O или Форма Q.

27. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой кристаллическую соль соляной кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой кристаллическую твердую солевую форму, характеризуемую как Форма А соли HCl Соединения 1, Форма В соли HCl Соединения 1, Форма С соли HCl Соединения 1 или Форма D соли HCl Соединения 1.

29. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что Соединение 1 или фармацевтически приемлемая соль представляет собой кристаллическую соль фумаровой кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват.

30. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что Соединение 1 или фармацевтически приемлемая соль представляет собой кристаллическую соль фосфорной кислоты Соединения 1 или ее гидрат или сольват.

31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;

от около 37 процентов до около 43 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 18 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 2 до около 6 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 5 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,2 до около 0,4 процента по массе коллоидного диоксида кремния;

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеарата магния; и необязательно пленочное покрытие.

32. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей:

от около 25 процентов до около 35 процентов по массе Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли;

от около 35 процентов до около 40 процентов по массе микрокристаллической целлюлозы;

от около 16 до около 22 процентов по массе безводной лактозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе гидроксипропилцеллюлозы;

от около 3 до около 7 процентов по массе кроскармеллозы натрия;

от около 0,1 до около 0,5 процента по массе коллоидного диоксида кремния;

от около 0,5 до около 3,5 процентов по массе стеариновой кислоты; и необязательно пленочное покрытие.

33. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

34. Способ по любому из пп. 1-33, отличающийся тем, что рак выбран из рака сердца, рака головы и шеи, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, несветлоклеточной почечно-клеточной карциномы, прогрессирующей или метастатической светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, резистентного к кастрации рака предстательной железы, гормон-рецептор-положительного рака молочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака костей, рака щитовидной железы, рака нервной системы, гинекологического рака, гематологического рака, рака кожи, уротелиальной карциномы, рака надпочечников, рака эндометрия, саркомы, нейроэндокринной опухоли, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, колоректального рака и меланомы.

35. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что рак представляет собой солидную опухоль, которая является неоперабельной, местно-распространенной, метастатической или рецидивирующей.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что солидная опухоль является нерезектабельной или метастатической, а продлевающие жизнь методы лечения не существуют или доступные методы лечения являются непереносимыми или более неэффективными.

37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что рак представляет собой несветлоклеточную почечно-клеточную карциному, прогрессирующую или метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному, гормон-рецептор-положительный рак молочной железы, колоректальный рак или резистентный к кастрации рак предстательной железы.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что рак представляет собой прогрессирующую метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что рак представляет собой нерезектабельную прогрессирующую или метастатическую почечно-клеточную карциному со светлоклеточным компонентом.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что рак имеет саркоматоидный характер.

41. Способ по п. 37, отличающийся тем, что рак представляет собой прогрессирующую метастатическую светлоклеточную почечно-клеточную карциному.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что рак представляет собой нерезектабельную прогрессирующую или метастатическую несветлоклеточную почечно-клеточную карциному.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что нерезектабельная прогрессирующая или метастатическая несветлоклеточная почечно-клеточная карцинома включает папиллярную почечно-клеточную карциному, неклассифицированную почечно-клеточную карциному и саркоматоидную почечно-клеточную карциному.

44. Способ по п. 37, отличающийся тем, что рак представляет собой гормон-рецептор-положительный рак молочной железы.

45. Способ по п. 37, отличающийся тем, что рак представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной железы.
46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что резистентный к кастрации рак предстательной железы является метастатическим.
47. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что рак представляет собой уротелиальную карциному.
48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что уротелиальная карцинома представляет собой местно-распространенную или метастатическую переходно-клеточную карциному уротелия.
49. Способ по п. 47 или 48, отличающийся тем, что рак представляет собой уротелиальную карциному почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или уретры.
50. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что рак выбран из рака эндометрия, саркомы, нейроэндокринной опухоли, рака яичников, колоректального рака, НСС, NSCLC, рака желудка и меланомы.
51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что рак представляет собой рак эндометрия.
52. Способ по п. 50, отличающийся тем, что рак представляет собой саркому.
53. Способ по п. 50, отличающийся тем, что рак представляет собой нейроэндокринную опухоль.
54. Способ по п. 50, отличающийся тем, что рак представляет собой рак яичников.
55. Способ по п. 50, отличающийся тем, что рак представляет собой колоректальный рак.
56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что колоректальный рак представляет собой правосторонний колоректальный рак (RCRC, right-sided colorectal cancer) или левосторонний колоректальный рак (LCRC, left-sided colorectal cancer).
57. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.
58. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
59. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что рак представляет собой рак желудка.
60. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что рак представляет собой меланому.
61. Способ по любому из пп. 1-60, отличающийся тем, что субъект ранее получал противораковую терапию.
62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что предшествующая противораковая терапия представляет собой химиотерапию, комбинированную терапию на основе препаратов платины, монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1, комбинированную терапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1, монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-L1, комбинированную терапию ингибиторами иммунных контрольных точек PD-L1, терапию ингибиторами

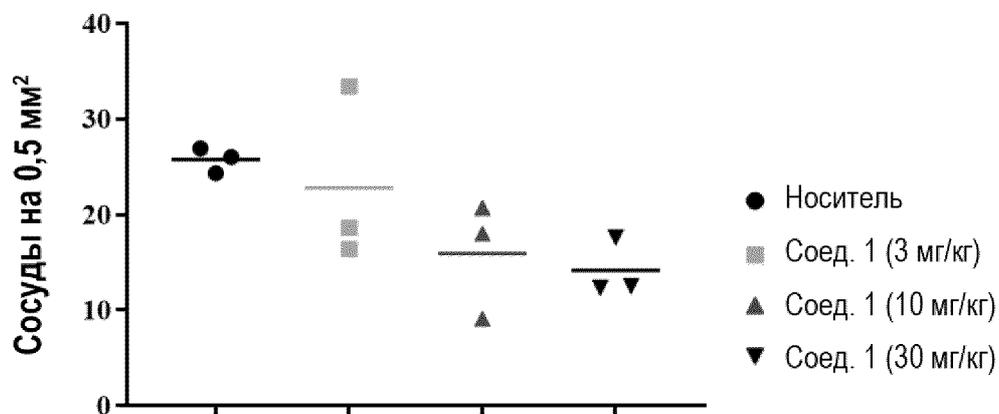
контрольных точек CTLA-4 или их комбинацию.

63. Способ по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что способ дополнительно включает оценку лечения с помощью указанной комбинированной терапии по определению одного или более из: ингибирования прогрессирующего заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, ослабления симптомов, связанных с опухолью, ингибирования факторов, секретируемых опухолью, отсрочки появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, уменьшения частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или ослабления тяжести вторичных эффектов заболевания, остановки роста опухолей и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирующего (ВДП), увеличения выживаемости без прогрессирующего (ВБП), увеличения общей частоты ответов, увеличения общей выживаемости (ОВ) или увеличения длительности ответа (DOR, duration of response), изменений опухолевых маркеров относительно исходного уровня.

64. Способ по любому из пп. 17-63, отличающийся тем, что Соединение 1, ниволумаб и дополнительный иммуномодулирующий агент вводят одновременно, последовательно или раздельно.

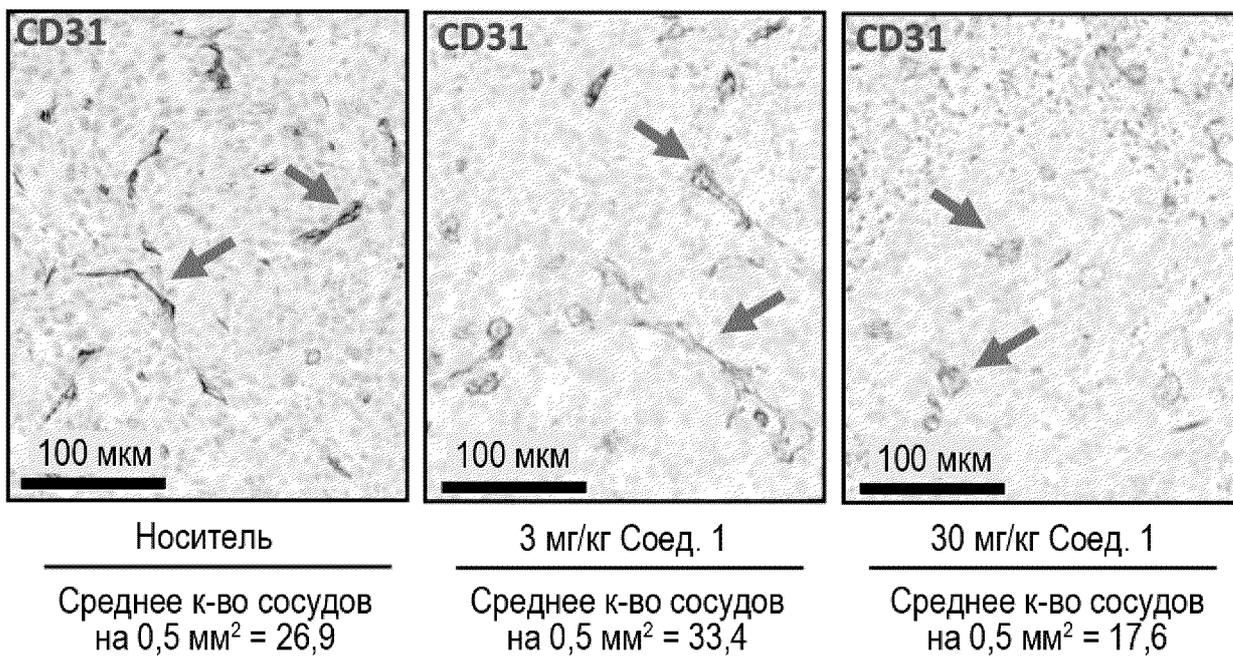
По доверенности

1/7

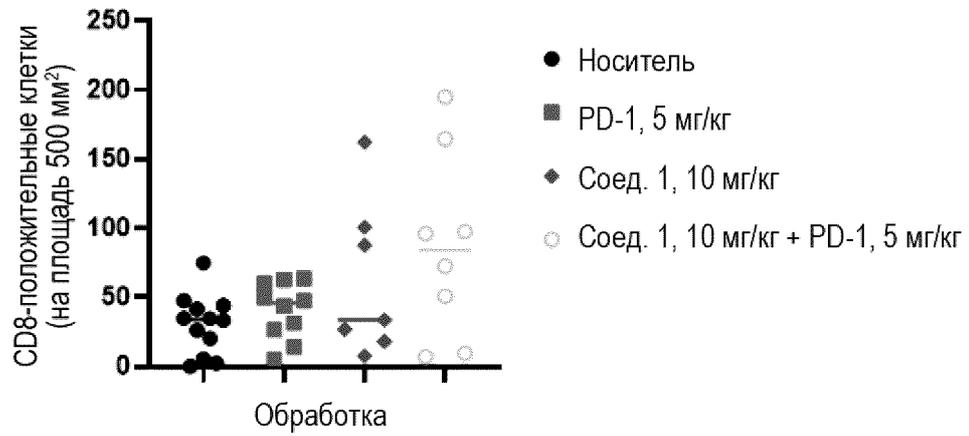


Средние значения для n=3 опухолей на патологическое состояние

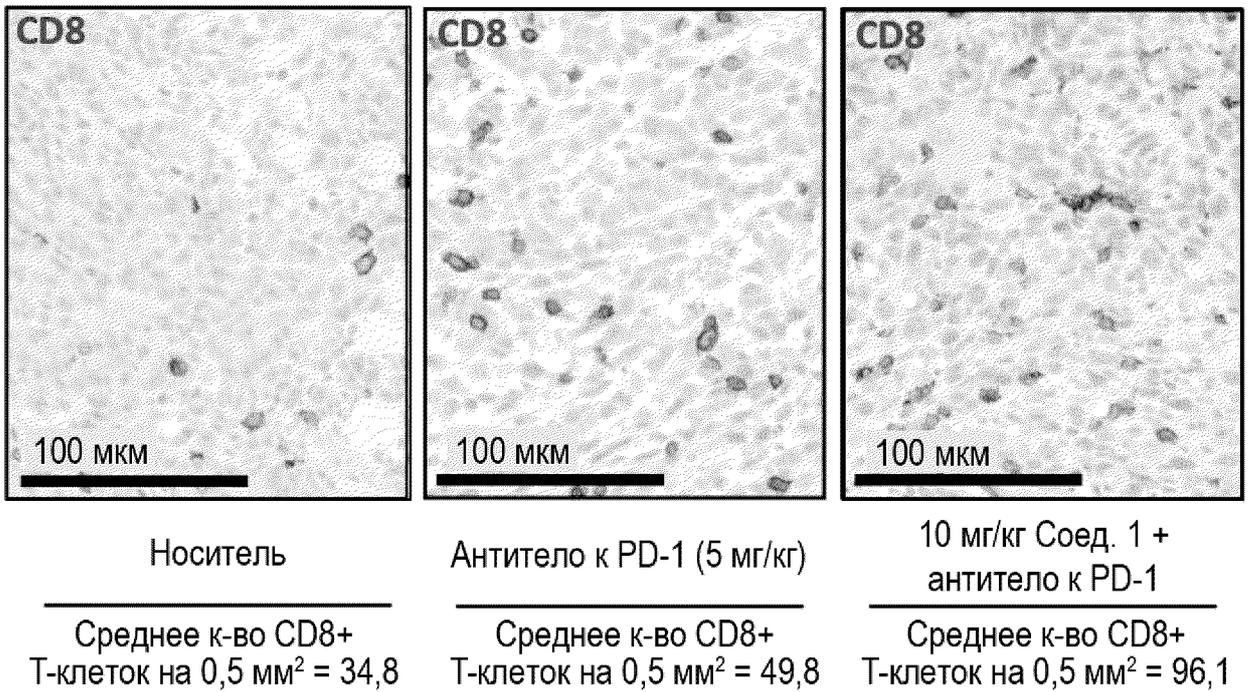
Фиг. 1А



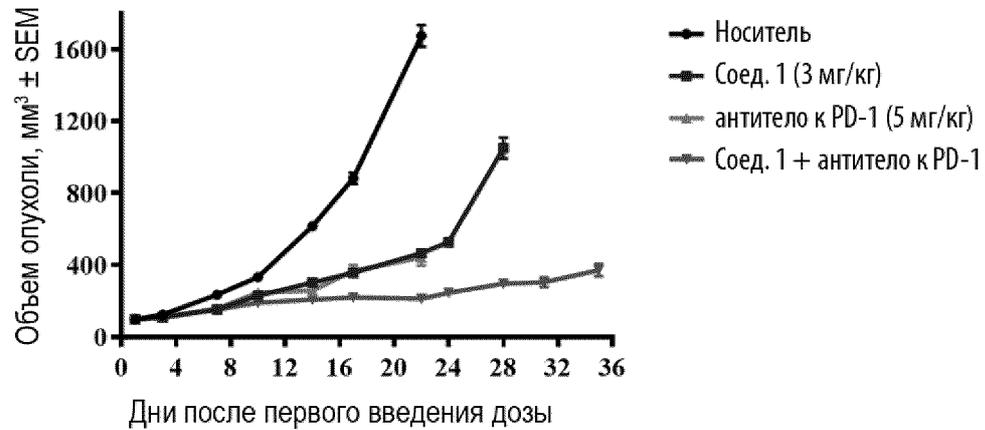
Фиг. 1В



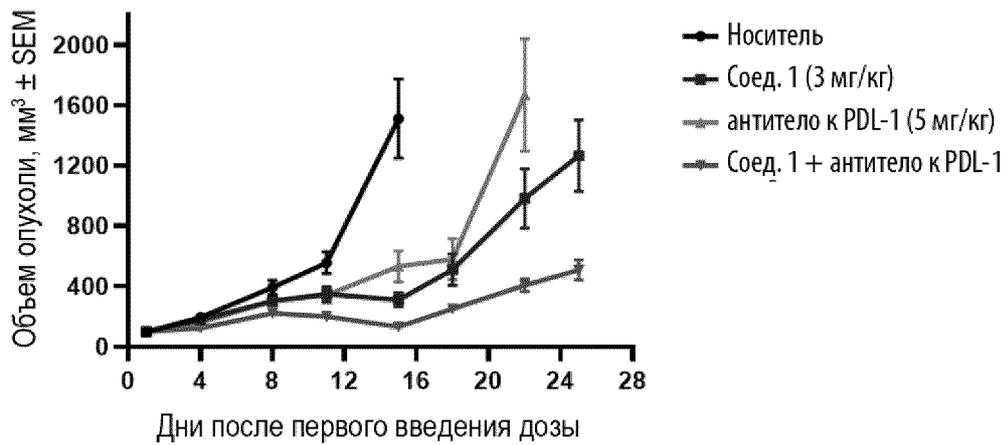
Фиг. 2А



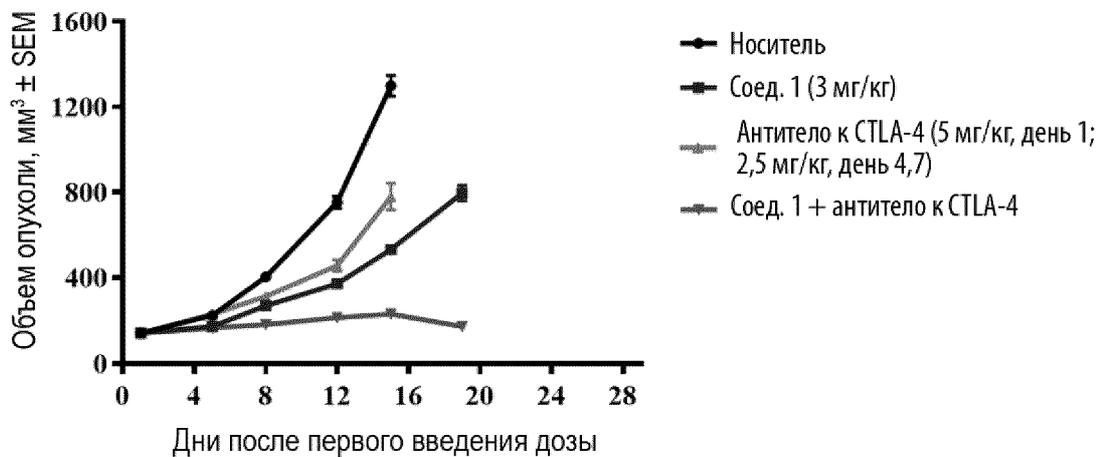
Фиг. 2В



Фиг. 3А

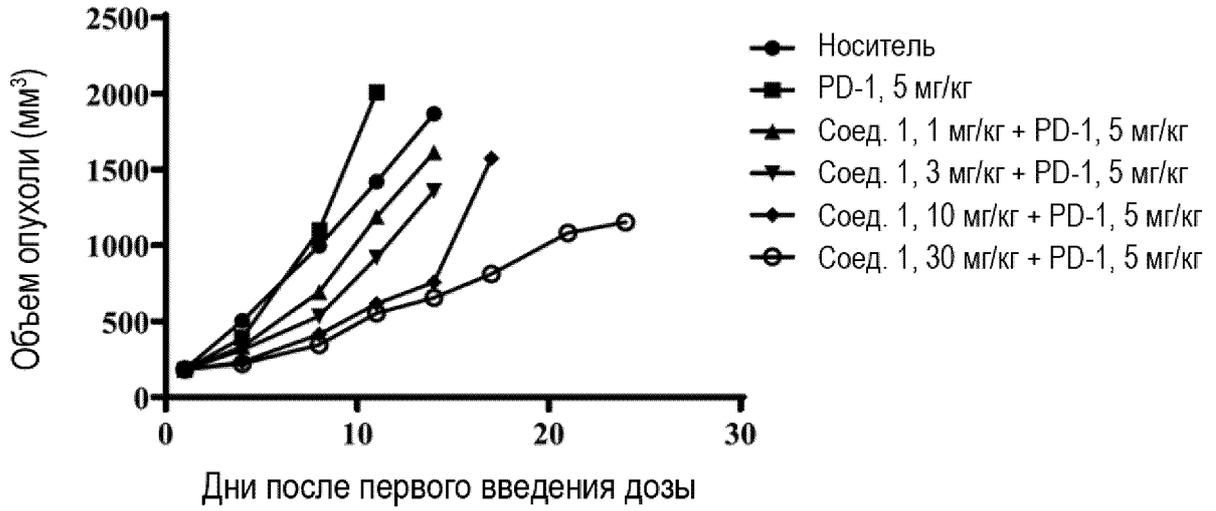


Фиг. 3В

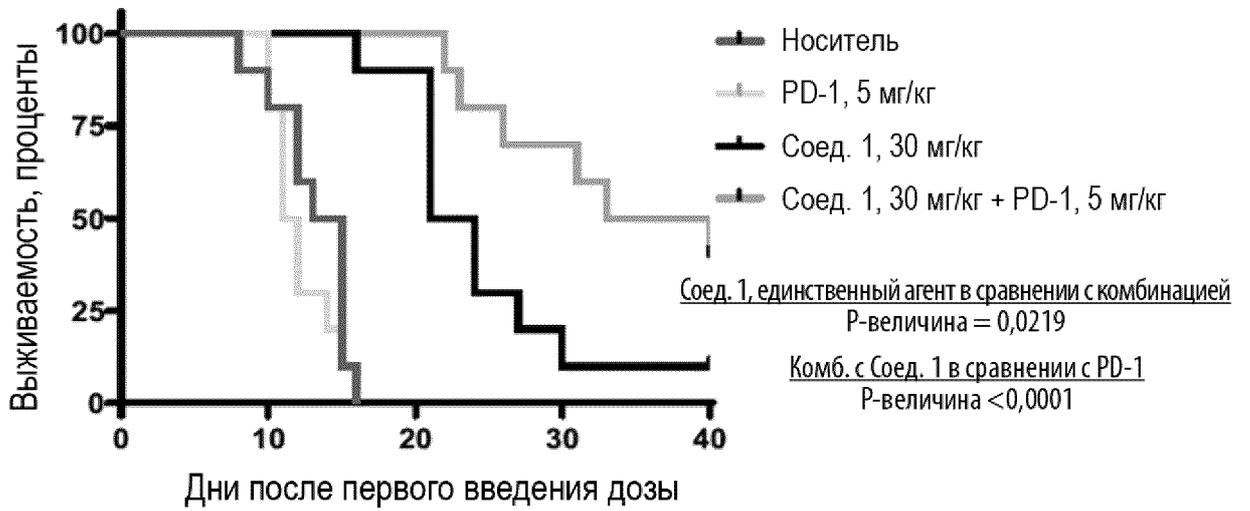


Фиг. 3С

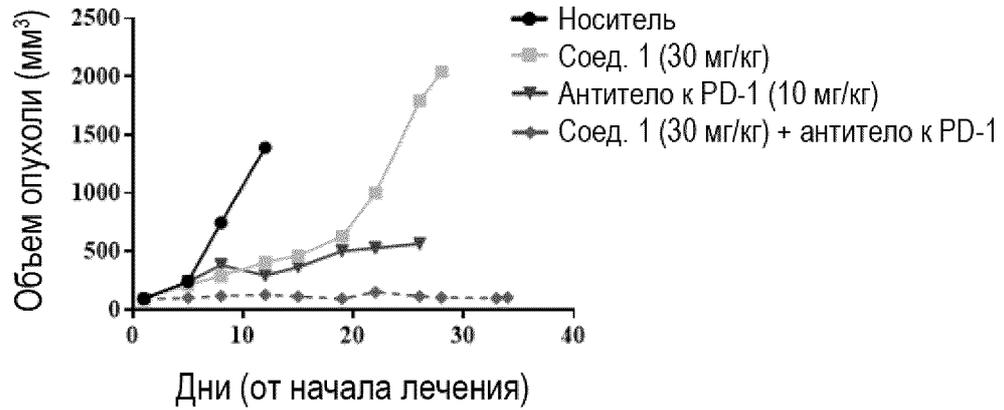
Кривая роста останавливается, как только одна опухоль достигнет заданного размера конечной точки (2000 мм³)



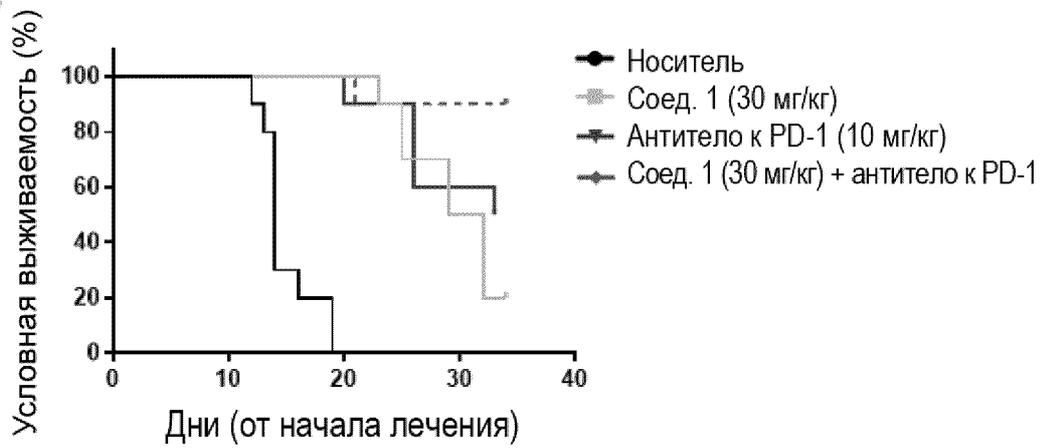
Фиг. 4



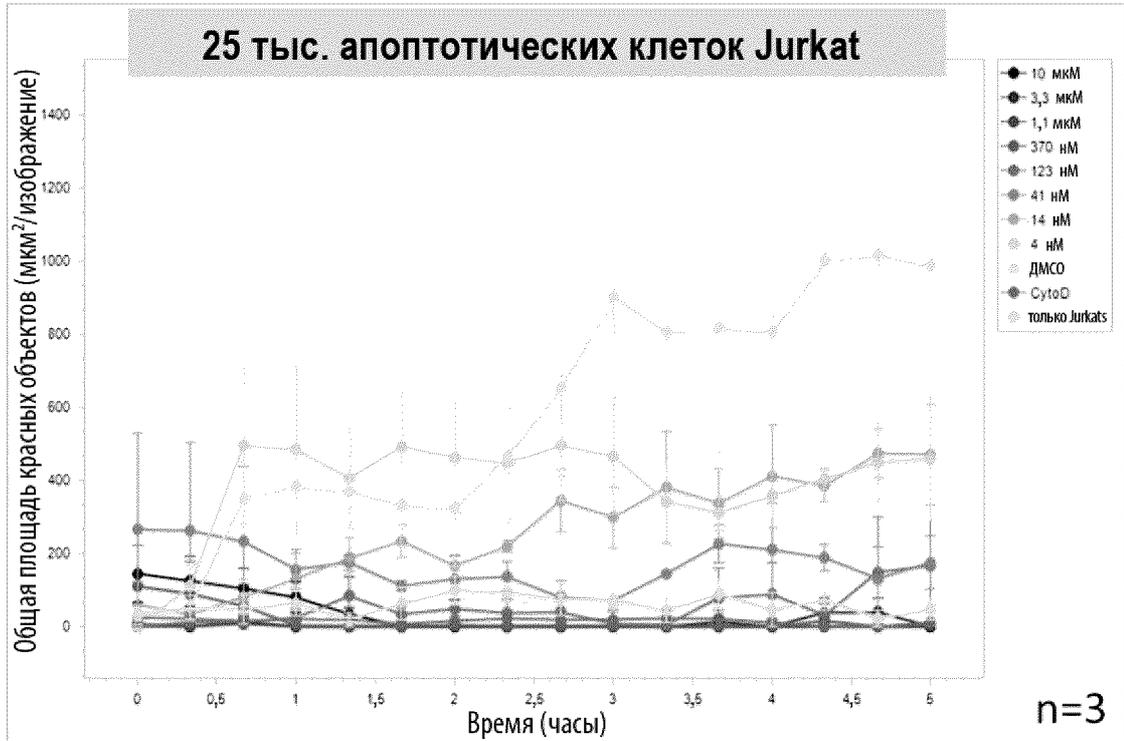
Фиг. 5

A

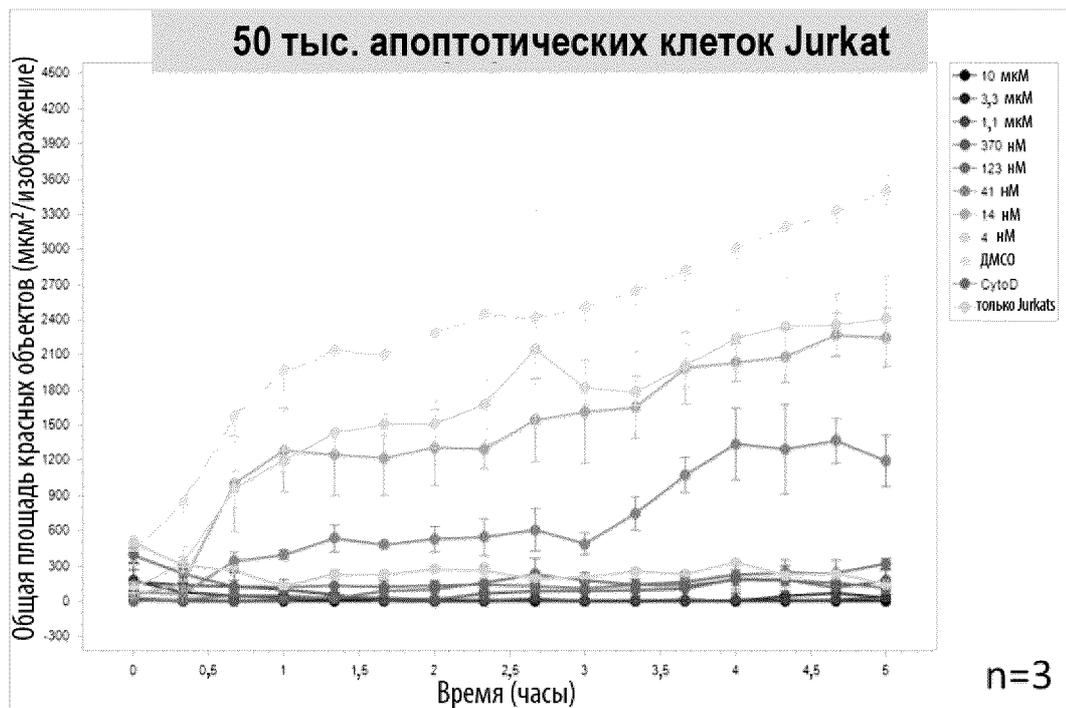
Фиг. 6А

B

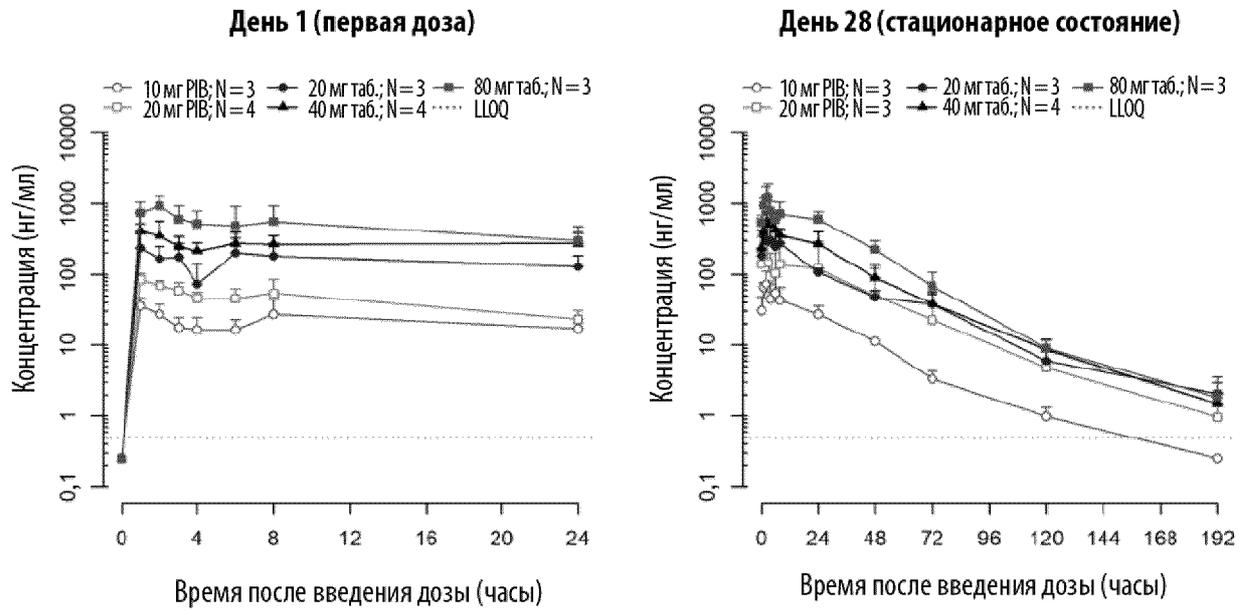
Фиг. 6В



Фиг. 7А



Фиг. 7В



LLOQ, нижний предел количественного определения; РІВ, порошок во флаконе; таб., таблетка. Примечание: данные ниже LLOQ (0,5 нг/мл) представлены как $\frac{1}{2}$ LLOQ только с целью иллюстрации.

Фиг. 8