

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391408 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.30

(22) Дата подачи заявки
2013.08.30

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
C07K 14/535 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИРУСА ПРОСТОГО
ГЕРПЕСА И ИНГИБИТОРА ИММУННОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ

(31) 61/694,963; 61/846,147

(32) 2012.08.30; 2013.07.15

(33) US

(62) 201590451; 2013.08.30

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вандервальде Ари, Шабути Мохамед
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения меланомы с применением вируса простого герпеса в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки.

202391408

A1

A1

202391408

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА И ИНГИБИТОРА ИММУННОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке заявлен приоритет в соответствии с п. 119(е) раздела 35 Свода законов США по патентной заявке США № 61/694963, поданной 30 августа 2012 года, и по патентной заявке США № 61/846147, поданной 15 июля 2013 года, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Меланома представляет собой опухоль, развивающуюся из меланоцитов, клеток, которые происходят из нервного гребешка. Хотя большинство меланом возникает в коже, они могут также возникать на слизистых поверхностях или в других местах, куда мигрируют клетки нервного гребешка. Меланома встречается главным образом у взрослых, и более половины случаев возникают в нормальных с виду участках кожи. Ранние признаки в невусе, которые могут наводить на мысль о злокачественном перерождении, включают потемнение или неравномерное изменение цвета, зуд, увеличение размера или развитие сателлитов. Образование язв или кровотечение являются более поздними признаками. Меланома у женщин чаще встречается на конечностях, а у мужчин – на туловище или голове и шее, но она может возникать на любом участке на поверхности кожи.

На прогноз влияют клинические и гистологические факторы, а также анатомическая локализация поражения. Толщина и/или уровень инвазии меланомы, митотический индекс, инфильтрация опухоли лимфоцитами и образование язв или кровотечение в первичной локализации опухоли влияют на прогноз. Микроскопические сателлиты на стадии I меланомы могут быть неблагоприятным прогностическим гистологическим фактором, но это является спорным (Leon et al., Archives of Surgery 126(2): 1461-1468, 1991). По-видимому, меланомам, возникающим на конечностях или у женщин, свойственен лучший прогноз (Blois et al., Cancer 52(7): 1330-1341, 1983; Clark et al., J. National Cancer Inst. 81(24): 1893-1904, 1989; Slinguff et al., Cancer

70(7): 1917-1927, 1992; Koh, NEJM 325(3): 171-182, 1991; Shumate et al., Am J Surgery 162(4): 315-319, 1991). Выделение клинических стадий основано на том, распространилась ли опухоль на регионарные лимфатические узлы или в отдаленные органы и ткани. Для заболевания, клинически ограниченного первичной локализацией, большая толщина и глубина местной инвазии меланомы означает более высокие шансы метастазов в лимфатические узлы и худший прогноз. Меланома может распространяться посредством локального расширения (через лимфатическую систему) и/или гематологическими путями в отдаленные органы и ткани. Любой орган может быть поражен метастазами, но легкие и печень представляют собой наиболее частую локализацию. Риск рецидива может существенно снижаться с течением времени, хотя поздние рецидивы не редкость.

Меланома, которая не распространилась за пределы первичной локализации, в высокой степени излечима. Большинство таких случаев представляют собой опухоли, которые не проникли ниже сосочкового слоя дермы (Стадия II; толщина 1,0 мм или менее). Меланома, которая распространилась на регионарные лимфатические узлы (Стадия III), может быть излечима путем обширного (2-4 см) иссечения первичной опухоли и удаления пораженных регионарных лимфатических узлов (Karakousis et al, Ann Surg Oncol 13: 533-541, 2006; Batch et al, J Clin Oncol. 27(36): 6199-6206, 2009). Меланома, которая распространилась на отдаленные органы и ткани (Стадия IV), редко излечима стандартной терапией, хотя ипилимумаб и вемурафениб дают увеличение выживаемости, а значительное увеличение выживаемости иногда достигается резекцией метастаза (Overett and Shiu, Cancer 56:1222-1230, 1985).

Меланома представляет собой пятый по распространенности вид рака у мужчин и шестой по распространенности вид рака у женщин в Соединенных Штатах Америки (США), причем согласно оценкам, 76250 новых случаев и 9180 смертельных исходов ожидается в 2012 году (Siegel et al., CA Cancer J Clin. 62(1): 10-29, 2102). В Европе, показатель ежегодной заболеваемости меланомой несколько ниже, чем в США, и составляет

приблизительно 7 на 100000 по сравнению с 18 на 100000 в США (Ries et al, 2000). В Европе приблизительно 83729 новых случаев были диагностированы в 2008 году, и приблизительно 85086 новых случаев ожидалось в 2010 году (GLOBOCAN 2008, 2010). Заболеваемость меланомой быстро увеличивается во всем мире; в США увеличение составило 270% в период с 1973 года по 2002 год. Этот показатель является самым высоким среди различных видов рака, за исключением рака легкого у женщин (Jemal et al., CA Cancer J Clin. 56: 106-130, 2006; Ries et al., Cancer 88: 2398-2424, 2000).

Традиционные нехирургические виды лечения неоперабельной или распространенной меланомы у взрослых включают химиотерапию (дакарбазин, темозоломид или другие агенты, в виде монотерапии или в комбинации) или интерлейкин-2. Хотя некоторые схемы давали объективный ответ, обычно он был недолговечным. Новые виды лечения, например, ингибирование BRAF (вемурафениб) и иммуностимулирующие агенты (ипилимумаб) продемонстрировали существенное улучшение общей выживаемости для ограниченного процента пролеченных пациентов, по сравнению с контрольным лечением, однако существует проблема токсичности.

Несмотря на эти усилия, встречаемость меланомы быстро увеличивается во всем мире. Существует потребность в дополнительных средствах лечения меланомы. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение этой и других потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки и вируса простого герпеса, причем вирус простого герпеса не содержит функциональных генов ICP34.5, не содержит функционального гена ICP47 и содержит ген, кодирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, GM-CSF) человека. В одном варианте реализации введение вируса простого герпеса предшествует введению ингибитора иммунной контрольной точки. В другом варианте реализации

ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В близком варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В другом варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой тремелидумаб. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD-L1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD-L1. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ламбролизумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой CT-011. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой AMP-224. В другом варианте реализации блокатор PD-L1 представляет собой BMS-936559. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор LAG-3. В другом варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В другом варианте реализации, ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H4. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек.

В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIb до IV вируса простого герпеса, который вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели до полного ответа, и, при этом, антитело к CTLA-4 вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг

каждые 3 недели до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы вируса простого герпеса, притом, что вирус простого герпеса не содержит функциональных генов ICP34.5, не содержит функционального гена ICP47 и содержит ген, кодирующий ГМ-КСФ человека. В одном варианте реализации введение вируса простого герпеса предшествует введению антитела к CTLA-4. В одном варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек.

В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, которая включает вирус простого герпеса, не содержащий функциональных генов ICP34.5, не содержащий функционального гена ICP47 и содержащий ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и ингибитор иммунной контрольной точки, для лечения пациента со стадиями меланомы от IIIB до IV. В одном варианте реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В близком варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В другом варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой тремелиумаб. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD-L1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD-L1. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ламбролизумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой CT-011. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой AMP-224. В другом варианте реализации блокатор PD-L1 представляет собой BMS-936559. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор LAG-3. В другом варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321. В другом варианте реализации ингибитор контрольной

точки представляет собой ингибитор B7-H3. В другом варианте реализации, ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H4. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. В другом варианте реализации лечение включает введение пациенту с меланомой стадии от IIb до IV вируса простого герпеса, который вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели до полного ответа, и, при этом, антитело к CTLA-4 вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы вируса простого герпеса. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек. Еще в одном варианте реализации продвижение на рынок осуществляется с помощью листка-вкладыша, причем листок-вкладыш предоставляет инструкцию относительно получения противоракового лечения вирусом простого герпеса в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки. В другом варианте реализации продвижение на рынок осуществляется посредством сопутствующего листка-вкладыша в упаковку препарата, содержащего вирус простого герпеса. Еще в одном варианте реализации продвижение на рынок осуществляется посредством коммуникации в письменной форме с врачом или учреждением здравоохранения. В другом варианте реализации продвижение на рынок осуществляется посредством устной коммуникации с врачом или учреждением здравоохранения. В другом варианте реализации продвижение на рынок завершается лечением пациента вирусом простого герпеса.

В изобретении предлагается способ инструктажа пациента со стадиями меланомы от IIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированного лечения с применением вируса простого герпеса, не содержащего функциональных генов ICP34.5, не содержащего функционального гена ICP47 и содержащего ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и ингибитора

иммунной контрольной точки для увеличения продолжительности жизни пациента. В одном варианте реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В другом варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой тремелимумаб. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD-L1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD-L1. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ламбролизумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой CT-011. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой AMP-224. В другом варианте реализации блокатор PD-L1 представляет собой BMS-936559. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор LAG-3. В другом варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В другом варианте реализации, ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H4. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. В одном варианте реализации лечение включает введение пациенту с меланомой стадии от IIIB до IV вируса простого герпеса, который вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели до полного ответа, и, при этом, антитело к CTLA-4 вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы вируса простого герпеса. В близком варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет

собой ипилимумаб. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек.

В изобретении предлагается набор, содержащий вирус простого герпеса, не содержащий функциональных генов ICP34.5, не содержащий функционального гена ICP47 и содержащий ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями относительно лечения меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации вируса простого герпеса и ингибитора иммунной контрольной точки. В одном варианте реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В другом варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой тремелидумаб. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой блокатор PD-L1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD-L1. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD1. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ламбролизумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой ниволумаб. В другом варианте реализации блокатор PD1 представляет собой CT-011. В другом варианте реализации блокатор PD-L1 представляет собой AMP-224. В другом варианте реализации блокатор PD-L1 представляет собой BMS-936559. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор LAG-3. В другом варианте реализации ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В другом варианте реализации, ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H4. В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. В другом варианте реализации указания относительно лечения меланомы стадии от IIIb до IV включают инструкцию по введению пациенту с меланомой стадии от

IIIb до IV вируса простого герпеса, который вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели до полного ответа, и, при этом, антитело к CTLA-4 вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы вируса простого герпеса. В близком варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек. В близком варианте реализации предложен способ производства набора, раскрытого выше.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки и вируса простого герпеса, причем вирус простого герпеса не содержит функциональных генов ICP34.5, не содержит функционального гена ICP47 и содержит ген, кодирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) человека. Клетки опухоли трансфицируют прямой инъекцией вируса в доступные опухолевые очаги, в которых вирус реплицируется в клетках опухоли, вызывая некроз клеток опухоли и высвобождение опухолевых антигенов. Местная экспрессия ГМ-КСФ человека индуцирует локальные и удаленные иммунологические ответы на опухолевые антигены в месте инъекции и в отдаленных метастазах опухоли.

CTLA-4 представляет собой молекулу иммунной контрольной точки, которая осуществляет отрицательную регуляцию пути активации Т-клеток. CTLA-4 представляет собой отрицательный регулятор активации Т-клеток. Блокада CTLA-4 продемонстрировала увеличение активации и пролиферации Т-клеток. Комбинация вируса простого герпеса и антитела к CTLA-4 предназначена для увеличения активации Т-клеток посредством двух различных механизмов для усиления противоопухолевого иммунного ответа на

антиген опухоли, высвобождающийся после литической репликации вируса в опухоли. Таким образом, комбинация вируса простого герпеса и антитела к CTLA-4 может, усиливать разрушение опухолей, в которые вводили инъекцию и в которые не вводили инъекцию/отдаленных опухолей, улучшать общий ответ опухоли и увеличивать общую выживаемость, в частности, при сравнении увеличения общей выживаемости с достигаемым в случае монотерапии антителом к CTLA-4.

В данном описании термин «ингибитор иммунной контрольной точки» обозначает молекулы, которые полностью или частично уменьшают, подавляют, препятствуют действию или модулируют один или более белков контрольной точки. Белки контрольной точки регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки контрольной точки, например, CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; а также PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2 (Pardoll, Nature Reviews Cancer 12: 252-264, 2012). Эти белки ответственны за ко-стимулирующее или ингибирующее взаимодействие Т-клеточных ответов. Белки иммунной контрольной точки регулируют и поддерживают аутоотолерантность, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунной контрольной точки содержат антитела или происходят из антител.

В данном описании термин «антитело» включает гликозилированные и негликозилированные иммуноглобулины любого изотипа или подкласса или их антигенсвязывающий участок, который конкурирует с интактным антителом за специфичное связывание, если не определено иное, в том числе, моноклональные антитела, биспецифичные антитела, минитела, доменные антитела, синтетические антитела, миметики антител, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, гибридные антитела, конъюгаты антител, одноцепочечные антитела, производные антител, аналоги антител и фрагменты вышеперечисленного, соответственно. Также включены иммунологические фрагменты антител (например, Fab, Fab', F(ab')₂ или scFv), независимо от того, были ли такие антитела получены, в целом или частично, посредством иммунизации,

рекомбинантной технологии, посредством синтетических способов *in vitro*, или иначе. Таким образом, термин «антитело» включает объекты, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные рекомбинантными способами, например: (а) антитела, выделенные из организма животного (например, мыши), трансгенного по генам иммуноглобулина человека, или полученной из него гибридомы, (б) антитела, выделенные из клетки-хозяина, трансфицированной таким образом, чтобы экспрессировать антитело, например, из трансфектомы, (в) антитела, выделенные из рекомбинантной, комбинаторной библиотеки антител, и (г) антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, включающим сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие антитела содержат вариабельные и константные участки, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии двух различных видов животных. Однако, в некоторых вариантах реализации такие антитела могут быть подвергнуты мутагенезу *in vitro* (или, в случае использования животного, трансгенного по последовательностям иммуноглобулина человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, последовательности аминокислот участков V_H и V_L антител являются последовательностями, которые, хотя и получены из, а также являются родственными последовательностям V_H и V_L зародышевой линии конкретных видов (например, человека), могут не существовать в природе в пределах репертуара антител зародышевой линии указанных видов *in vivo*. Если не указано иное, то термин «антитело» включает, в дополнение к антителам, содержащим две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи, их производные, варианты, фрагменты и мутеины. В некоторых случаях «антитело» может содержать меньшее количество цепей, например, антитела, от природы встречающиеся у верблюжьих, которые могут содержать только тяжелые цепи.

В данном описании термины «пациент» или «субъект» используются равнозначно и обозначают млекопитающее, в том числе, без ограничения, человека или не принадлежащее к

человеческому роду млекопитающее, например, быка, лошадь, собаку, овцу или кошку. Предпочтительно, пациент является человеком.

В данном описании «частота объективного ответа» представляет собой частоту встречаемости подтвержденного полного ответа или частичного ответа согласно модифицированным Критериям связанного с иммунитетом ответа (КСИО) (Wolchok et al, Clin Cancer Res, 15(23):7412-7420, 2009), включенным в настоящий документ в полном объеме.

В данном описании «период до возникновения ответа» обозначает период времени с момента лечения до даты первого объективно подтвержденного ответа, согласно модифицированным КСИО.

В данном описании «продолжительность ответа» обозначает период времени с даты первого объективно подтвержденного ответа до подтвержденного прогрессирования заболевания согласно модифицированным КСИО или смерти, в зависимости от того, что произойдет раньше.

В данном описании «выживаемость без прогрессирования заболевания» представляет собой период времени с момента лечения до даты первого подтвержденного прогрессирования заболевания согласно модифицированным критериям КСИО.

В данном описании «выживаемость» означает, что пациент остался жив, и включает общую выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования заболевания. Однолетняя выживаемость и двухлетняя выживаемость обозначает оценку К-М доли выживших субъектов через 12 месяцев или 24 месяца.

«Увеличение выживаемости» обозначает увеличение общей выживаемости и/или выживаемости без прогрессирования заболевания у пролеченного пациента относительно протокола контрольного лечения, например, монотерапии ипилимумабом. Выживаемость контролируется по меньшей мере в течение приблизительно 1 месяца, 2 месяцев, 4 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, или по меньшей мере около 1 года, или по меньшей мере около 2 лет, или по меньшей мере около 3 лет, или по меньшей мере около 4 лет, или по меньшей мере около 5 лет, или по

меньшей мере около 10 лет, и т.д. после начала лечения или после первичной постановки диагноза.

«Уменьшение или подавление» обозначает способность вызывать общее снижение на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более. Уменьшение или подавление может относиться к симптомам подлежащего лечению расстройства, присутствию или размеру метастазов, или размеру первичной опухоли.

В способах по изобретению термин «инструктирование» пациента обозначает предоставление указаний относительно применимой терапии, фармакотерапии, лечения, схем лечения и т.п., любым способом, но предпочтительно в письменной форме. Инструктаж может осуществляться в форме назначения курса лечения, или может осуществляться в форме листовок-вкладышей в упаковку или другого письменного промоционного материала.

В способах по изобретению термин «продвижение на рынок» подразумевает предложение, рекламу, продажу или описание конкретного лекарственного средства, комбинации лекарственных средств или схемы лечения, любыми способами, в том числе, письменно, например, в форме листовок-вкладышей в упаковку. Продвижение на рынок в настоящем документе обозначает продвижение на рынок терапевтического(их) агента(ов), например, вируса простого герпеса, причем вирус простого герпеса не содержит функциональных генов ICP34.5, не содержит функционального гена ICP47 и содержит ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, для такого показания, как лечение меланомы, притом, что такое продвижение на рынок разрешено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) как средства, продемонстрировавшего связь со статистически значимой терапевтической эффективностью и приемлемой безопасностью в популяции субъектов. Продвижение на рынок также включает комбинацию вируса простого герпеса, который не содержит функциональных генов ICP34.5, не содержит функционального гена ICP47 и содержит ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки, для такого показания, как лечение меланомы.

Термин «маркетинг» используется в настоящем документе для описания продвижения на рынок, продажи или распространения продукта (например, лекарственного средства). Маркетинг конкретно включает упаковку, рекламу и любую деловую активность с целью превращения продукта в источник дохода.

В изобретении предлагается вирус простого герпеса (ВПГ), не содержащий функциональных генов ICP34.5, не содержащий функционального гена ICP47 и содержащий ген, кодирующий ГМ-КСФ человека. В одном варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой ВПГ-1. Ген ICP34.5 расположен в концевых повторах длинного участка ВПГ и, таким образом, в геноме присутствуют две копии. Предыдущие исследования показали, что функциональная делеция гена нейровирулентности, ICP34.5, делает вирус невирулентным. Ген ICP47 расположен в уникальном коротком участке ВПГ. Продукт гена ICP47 взаимодействует с носителем, который связан с процессингом антигена (TAP1 и TAP2) и блокирует процессинг антигена посредством молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса I. Делеция гена ICP47 позволяет более обширный процессинг антигена в пределах инфицированных клеток и направлена на сопутствующее усиление иммунного ответа в отношении инфицированных клеток. ГМ-КСФ представляет собой цитокин, известный как участвующий в стимуляции иммунных ответов. С применением гомологичной рекомбинации с плазмидной ДНК, гетерологичные гены, например, кодирующие ГМ-КСФ человека, могут быть вставлены в вирусный геном ВПГ, и гены вируса, такие как ICP34.5 и ICP47, могут быть функционально удалены. В одном варианте реализации, вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагепарепвек.

Талимоген лагепарепвек, ВПГ-1 [штамм JS1] ICP34.5-/ICP47-/hGM-CSF (ранее известный как OncoVEX^{GM-CSF}), представляет собой вводимое в опухоль онколитическое иммунотерапевтическое средство, содержащее иммунно-усиленный ВПГ-1, который избирательно реплицируется в солидных опухолях. (Lui et al., Gene Therapy, 10:292-303, 2003; патент США № 7223593 и патент США № 7537924). ВПГ-1 получен из штамма JS1, депонированного в Европейской коллекции клеточных культур (ЕККК), входящий номер

01010209. В талимогене лагерпарепвек, гены вируса ВПГ-1, кодирующие ICP34.5, функционально удалены. Функциональная делеция ICP34.5, который при инфекции ВПГ действует, как фактор вирулентности, ограничивает репликацию в неделящихся клетках и делает вирус непатогенным. Безопасность ВПГ с функционально удаленным ICP34.5 продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях (MacKie et al, Lancet 357: 525-526, 2001; Markert et al, Gene Ther 7: 867-874, 2000; Rampling et al, Gene Ther 7:859-866, 2000; Sundaresan et al, J. Virol 74: 3822-3841, 2000; Hunter et al, J Virol Aug; 73(8): 6319-6326, 1999). Кроме того, ICP47 (который блокирует презентацию вирусного антигена молекулам главного комплекса гистосовместимости класса I и II) функционально удален в талимогене лагерпарепвек. Дополнительно, функциональная делеция ICP47 приводит к более ранней экспрессии US11, гена, который способствует размножению вируса в клетках опухоли без уменьшения селективности в отношении опухоли. Кодирующая последовательность для ГМ-КСФ человека, цитокина, принимающего участие в стимуляции иммунных ответов, вставлена в вирусный геном в талимогене лагерпарепвек. Вставка гена, кодирующего ГМ-КСФ человека, произведена таким образом, что он практически полностью заменяет ген ICP34.5, как гарантия того, что любое потенциальное событие рекомбинации между талимогеном лагерпарепвек и вирусом дикого типа может давать только неполноценный, непатогенный вирус, и не может привести к генерации вируса дикого типа, несущего ген ГМ-КСФ человека. Ген тимидинкиназы ВПГ (ТК) остается интактным в талимогене лагерпарепвек, что делает вирус чувствительным к противовирусным агентам, таким как ацикловир. Таким образом, ацикловир может применяться для блокирования репликации талимогена лагерпарепвек, если это необходимо.

Талимоген лагерпарепвек оказывает непосредственное онколитическое воздействие посредством репликации вируса в опухоли, а также индуцирует иммунный противоопухолевый ответ, усиленный местной экспрессией ГМ-КСФ. Поскольку меланома представляет собой распространенное заболевание, такая двойная

активность благоприятна для терапевтического лечения. Предусмотренные клинические эффекты включают уничтожение опухолей, в которые была произведена инъекция, уничтожение локальных, локально-регионарных и отдаленных опухолей, в которые не была произведена инъекция, уменьшение развития новых метастазов, снижение скорости общего прогрессирования и частоты рецидивов после лечения первичного заболевания, а также увеличение общей выживаемости.

Эффективность талимогена лагерпарепвек протестирована на различных *in vitro* (линия клеток) и *in vivo* моделях мышинных опухолей, и продемонстрирована эрадикация опухолей или существенное подавление их роста в дозах, сравнимых с применяемыми в клинических исследованиях. Неклиническая оценка также подтвердила, что ГМ-КСФ усиливает генерируемый иммунный ответ, усиливая ответ в обработанных инъекцией и не обработанных инъекцией опухолях, а также повышает поверхностные уровни молекул ГКГ класса I в результате делеции ICP47. Талимоген лагерпарепвек инъекционно вводили нормальным и несущим опухоль мышам, чтобы оценить его безопасность. В целом, вирус хорошо переносился, и дозы до 1×10^8 БОЕ/дозу не приводили к появлению признаков, указывающих на проблемы с безопасностью. (См., например, Liu et al., Gene Ther 10: 292-303, 2003).

Клинические исследования проведены или проводятся для нескольких типов распространенных опухолей (распространенные солидные опухоли, меланома, плоскоклеточный рак головы и шеи и рак поджелудочной железы), причем свыше 400 субъектов получали лечение талимогеном лагерпарепвек (см., например, Hu et al., Clin Can Res 12: 6737-6747, 2006; Harrington et al., J Clin Oncol. 27(15a): реферат 6018, 2009; Kaufman et al., Ann Surgic Oncol. 17: 718-730, 2010; Kaufman and Bines, Future Oncol. 6(6): 941-949, 2010). Клинические данные указывают на то, что талимоген лагерпарепвек обладает потенциалом обеспечения полного клинического результата у пациентов с распространенной меланомой. В частности, высокая частота полного ответа была достигнута на стадии меланомы от IIIC до IV (Scenzer et al., J.

Clin. Oncol. 27(12):907-913, 2009). Кроме того, наблюдали ответ в обработанных инъекцией и необработанных инъекцией локализациях, в том числе, висцеральных локализациях.

Иммунная система включает множество ингибиторных биохимических путей, которые являются критическими для поддержания аутоотолерантности и модулирования иммунных ответов. В Т-клетках амплитуда и качество ответа инициируется посредством распознавания антигена рецептором Т-клетки и регулируется белками иммунной контрольной точки, которые уравнивают ко-стимулирующие и ингибирующие сигналы.

Антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) представляет собой белок иммунной контрольной точки, осуществляющий отрицательную регуляцию биохимического пути активации Т-клеток (Fong et al., Cancer Res. 69(2):609-615, 2009; Weber Cancer Immunol. Immunother, 58:823-830, 2009). Блокада CTLA-4 продемонстрировала усиление активации и пролиферации Т-клеток. Ингибиторы CTLA-4 включают антитела к CTLA-4. Антитела к CTLA-4 связываются с CTLA-4 и блокируют взаимодействие CTLA-4 с его лигандами CD80/CD86, экспрессирующимися на антиген-представляющих клетках, и таким образом блокируют отрицательную регуляцию иммунных ответов, вызываемых взаимодействием указанных молекул. Примеры антител к CTLA-4 описаны в патентах США №№ 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720; и 7605238. Одним из антител к CTLA-4 является тремелидумаб, (тицилидумаб, CP-675206). В одном варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилидумаб (также известный, как 10D1, MDX-D010) – полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилидумаб продается под торговым названием Yervoy™ и разрешен к применению для лечения неоперабельной или метастатической меланомы.

Другой иммунный белок контрольной точки представляет собой белок запрограммированной гибели клетки 1 (PD-1). PD1 ограничивает активность Т-клеток в периферических тканях во время воспалительного ответа на инфекцию, и ограничивает

аутоиммунный ответ. Блокада PD1 *in vitro* усиливает пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов в ответ на нагрузку конкретными антигенами-мишенями или аллогенными клетками в смешанных лимфоцитарных реакциях. Выраженная корреляция между экспрессией PD1 и ответом была продемонстрирована для блокады PD1 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 12: 252-264, 2012). Блокада PD1 может быть достигнута посредством различных механизмов, включая антитела, которые связываются с PD1 или его лигандом, PDL1. Примеры блокаторов PD1 и PDL1 раскрыты в патентах США № 7488802; 7943743; 8008449; 8168757; 8217149, и опубликованных Патентных заявках РСТ WO03042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699. В некоторых вариантах реализации блокаторы PD1 включают антитела к PD-L1. В некоторых других вариантах реализации блокаторы PD1 включают антитела к PD1 и подобные связывающие белки, например, ниволумаб (MDX 1106, BMS 936558, ONO 4538), полностью человеческое антитело IgG4, которое связывается с и блокирует активацию PD-1 его лигандами PD-L1 и PD-L2; ламбролизумаб (МК-3475 или SCH 900475), гуманизированное моноклональное IgG4 антитело против PD-1; CT-011, гуманизированное антитело, которое связывается с PD1; AMP-224 представляет собой слитый белок B7-DC; часть Fc антитела; BMS-936559 (MDX-1105-01) для блокады PD-L1 (B7-H1).

Другие ингибиторы иммунной контрольной точки включают ингибиторы гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3), например, IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone et al., 2007, *J. Immunol.* 179:4202-4211). Другие ингибиторы иммунной контрольной точки включают ингибиторы B7, например, ингибиторы B7-H3 и B7-H4. В частности, антитело к B7-H3 MGA271 (Loo et al., 2012, *Clin. Cancer Res.* July 15(18) 3834). Кроме того, включены ингибиторы TIM3 (иммуноглобулиновый домен Т-клетки и домен муцина 3) (Fourcade et al., 2010, *J. Exp. Med.* 207:2175-86 и Sakuishi et al., 2010, *J. Exp. Med.* 207:2187-94).

Без связи с какой-либо теорией изобретения, в одном варианте реализации комбинация вируса простого герпеса, не содержащего функциональных генов ICP34.5, не содержащего

функционального гена ICP47 и содержащего ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и ингибитора иммунной контрольной точки, может увеличивать масштаб специфичных противоопухолевых ответов Т-клеток, по сравнению с монотерапией ипилимумабом у пациентов, причем данный эффект может особенно наблюдаться при ранее нелеченной, неоперабельной, стабильной меланоме IIIb-IV. Комбинация предназначена для усиления системного противоопухолевого ответа на антигены опухоли после литической репликации талимогена лагерпарепвек в опухолях. Таким образом, комбинированная терапия может приводить к более интенсивному уничтожению обработанных инъекцией опухолей, а также необработанных инъекцией/отдаленных опухолей, в том числе, при микрометастатическом заболевании, с повышением частоты полного ответа опухоли и продолжительности ответа. В целом, указанные эффекты могут способствовать увеличению общей выживаемости, особенно в сравнении с монотерапией ипилимумабом.

Цель применения талимогена лагерпарепвек в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки состоит в усилении активации Т-клетки посредством различных механизмов, и, соответственно, увеличении опосредованного дендритными клетки представления опухолевого антигена (Kaufman et al., *Ann Surg Oncol.*, 17(3):718-730, 2010), после высвобождения опухолевых антигенов литической репликацией вируса, усиленного местной экспрессией ГМ-КСФ, и противодействию иммунной толерантности путем блокады ингибирующих сигналов, опосредованных ингибитором иммунной контрольной точки, например, CTLA-4, на Т-лимфоцитах (Karadia and Fong, *J Clin Oncol.*, 23:8926-8928, 2005).

Монотерапия талимогеном лагерпарепвек продемонстрировала существенную долю ответов и продолжительных ответов в испытании Фазы 2 и предвидится клинически значимое увеличение общей выживаемости (Senzer et al, *J Clin Oncol.* 27(34):5763-5771, 2009). Известно, что монотерапия ипилимумабом обеспечивает клинически значимое, но относительно небольшое увеличение общей выживаемости (приблизительно 2-3 месяца, по сравнению с дакарбазином или пептидной вакциной), и общие и частичные ответы возникали только у небольшого подмножества субъектов

(около 10,9%). Дополнительно, ответы при применении ипилимумаба часто возникали поздно, до 10% пациентов демонстрировали ответы после начального прогрессирования в ходе терапии (Hodi et al, N Eng J Med., 363:711-723, 2010; Robert et al N Eng J Med., 364:2517-2526, 2011). Это ограничивает эффективность агента у пациентов с относительно агрессивным заболеванием. Комбинация с талимогеном лагерпарепвек может сократить период до возникновения ответа, по сравнению с монотерапией ипилимумабом.

Комбинацию вируса простого герпеса, не содержащего функциональных генов ICP34.5, не содержащего функционального гена ICP47 и содержащего ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и ингибитора иммунной контрольной точки вводят пациентам с меланомой стадии от IIIb до IV. Стадии меланомы основаны на системе классификации злокачественных опухолей TNM разработанной Американской Объединенной Онкологической Комиссией (AJCC Cancer Staging Manual, Eds. Edge et al., Springer, 7-е издание, 2010), которая включена в настоящий документ в полном объеме. Вирус простого герпеса и ингибитор иммунной контрольной точки вводят в препарат, дозируют и вводят пациенту способом, согласующимся с Надлежащей медицинской практикой. В одном варианте реализации талимоген лагерпарепвек вводят в буферный раствор, содержащий 2% сорбита, 4% инозитола в фосфатно-солевом буфере, pH 7,2.

Талимоген лагерпарепвек вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 бляшкообразующих единиц/мл (БОЕ/мл) в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели ($\pm$ 3 дня). Рекомендуемый объем талимогена лагерпарепвек для инъекции в опухоль(и) зависит от размера опухоли(ей) и должен быть определен согласно указаниям относительно объема инъекции в таблице 1.

Таблица 1

Указания относительно объема инъекции талимогена
лагерпарепвек на основании размера опухоли

Размер опухоли (самое длинное измерение)	Максимальный объем инъекции
$\geq 5,0$ см	4,0 мл
$> 2,5$ см до 5,0 см	2,0 мл
$> 1,5$ см до 2,5 см	1,0 мл
$> 0,5$ см до 1,5 см	0,5 мл
$\leq 0,5$ см	0,1 мл

Во все доступные для инъекции локализации опухоли (кожное, подкожное заболевание и заболевание лимфоузлов, которое может быть доступно для инъекции под контролем ультразвука или без него), в разумных пределах, следует инъекционно ввести максимальный объем дозы, доступный в соответствии с индивидуальным определением дозы. В каждый день лечения рекомендуется такая приоритетность инъекций, как раскрыто ниже: любая новая опухоль, доступная для инъекции, которая появилась после последней инъекции; по размеру опухоли, начиная с самой большой опухоли; любая опухоль(и), ранее недоступная для инъекции, которая стала доступна для инъекции.

Ингибитор иммунной контрольной точки вводят в форме композиции, содержащей один или более дополнительных компонентов, например, физиологически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Композиции могут содержать одну или более субстанций, выбранных из группы, состоящей из буфера, антиоксиданта, например, аскорбиновой кислоты, низкомолекулярного полипептида (например, содержащего менее 10 аминокислот), белка, аминокислоты, углевода, например, глюкозы, сахарозы или декстринов, хелатирующего агента, например, ЭДТК, глутатиона, стабилизатора и вспомогательного вещества. Нейтральный буферизованный физиологический раствор или физиологический раствор, смешанный со специфичным альбумином сыворотки, являются примерами подходящих разбавителей. Кроме того, в соответствии с подходящими

промышленными стандартами, могут быть добавлены консерванты, например, бензиловый спирт. Композиция может быть изготовлена в форме лиофилизата, с использованием растворов подходящего вспомогательного вещества (например, сахарозы) в качестве разбавителей. Подходящие компоненты нетоксичны для реципиентов в используемых дозах и концентрациях. В одном варианте реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В другом варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, введенный в состав в концентрации 5 мг/мл в 20 мМ раствор Трис HCl, 0,1 М раствор натрия хлорида, 0,1% масс./об. раствор маннита, 0,1 мМ раствор диэтилентриамин-пентауксусной кислоты, 0,01% масс./об. раствор полисорбата 80, pH 7,0. Дополнительные примеры компонентов, которые могут использоваться в фармацевтических препаратах, представлены в любом издании Remington's Pharmaceutical Sciences, включая 21-е издание (2005), Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

Ипилимумаб вводят внутривенно на протяжении 90 (± 15) минут в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели (± 3 дня) до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы талимогена лагерпарепвек. Если талимоген лагерпарепвек и ипилимумаб вводят в один и тот же день, то талимоген лагерпарепвек следует вводить первым.

Терапия будет продолжаться по медицинским показаниям или до достижения желательного терапевтического эффекта (например, раскрытых в настоящем документе). Например, пациенты могут получать талимоген лагерпарепвек до полного ответа, исчезновения всех доступных для инъекции опухолей, прогрессирования заболевания согласно модифицированным Критериям связанного с иммунитетом ответа (КСИО). Вследствие механизма действия, у пациентов может наблюдаться рост существующих опухолей или появление новых опухолей до наступления максимального клинического эффекта талимогена лагерпарепвек. Таким образом, предусматривается, что введение следует продолжать по меньшей мере в течение 6 месяцев с момента введения первой дозы, при условии, что у субъекта отсутствуют доказательства клинически значимого ухудшения

состояния здоровья, требующего прекращения лечения, и пациент может переносить лечение. Однако, курс лечения для любого индивидуального пациента может быть модифицирован в клинической практике.

В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества антитела к CDLA4 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества блокатора PD1 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества блокатора PD-L1 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества антитела к PD1 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества антитела к PD-L1 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора TIM3 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора LAG-3 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора B7-H3 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора B7-H4 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой

стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки ниволумаба и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки ипилимумаба и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки тремелиумаба и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки ламбролизумаба и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки CT-011 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки BMS-936559 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки AMP-224 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки IMP321 и талимогена лагерпарепвек. В изобретении предлагается способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки MGA271 и талимогена лагерпарепвек.

Наборы для использования практикующими врачами содержат вирус простого герпеса, не содержащий функциональных генов ICP34.5, не содержащий функционального гена ICP47 и содержащий ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указанием по лечению меланомы стадии от IIIb до

IV в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки, таким как антитело к CTLA-4. В одном варианте реализации лечение включает введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV вируса простого герпеса, который вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели до полного ответа, и, при этом, антитело к CTLA-4 вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы вируса простого герпеса. В одном варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек. В другом варианте реализации у пациента присутствует ранее нелеченная, неоперабельная меланома стадии от IIIb до IV. В другом варианте реализации предложен способ производства набора.

В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и антитела к CTLA-4. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и блокатора PD1. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и блокатора PD-L1. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с

применением комбинации талимогена лагерпарепвек и антитела к PD-L1. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV, с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и антитела к PD1. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV, с применением комбинации ингибитора талимогена лагерпарепвек и TIM3. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора LAG-3. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора B7-H3. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора B7-H4. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки ипилимумаба. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки тремелиумаба. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV, с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки ниволумаба. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и

листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV, с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки ламбролизумаба. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки CT-011. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки AMP-224. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки BMS-936559. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки IMP321. В изобретении предлагается набор, содержащий талимоген лагерпарепвек и листок-вкладыш в упаковке или этикетку с указаниями по лечению меланомы стадии от IIIb до IV с применением комбинации талимогена лагерпарепвек и ингибитора иммунной контрольной точки MGA271.

Кроме того, предложен способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей вирус простого герпеса, не содержащий функциональных генов ICP34.5, не содержащий функционального гена ICP47 и содержащий ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и ингибитор иммунной контрольной точки, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В одном варианте реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В одном варианте реализации лечение включает введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV вируса простого герпеса, который вводят внутриопухолевой

инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели до полного ответа, и, при этом, антитело к CTLA-4 вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы вируса простого герпеса. Продвижение на рынок может осуществляться посредством листка-вкладыша в упаковку, который обеспечивает инструкцию по получению лечения рака вирусом простого герпеса, не содержащим функциональных генов ICP34.5, не содержащим функционального гена ICP47 и содержащим ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки. В одном варианте реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В другом варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек. Продвижение на рынок может осуществляться посредством письменной или устной коммуникации с врачом или учреждением здравоохранения. В одном варианте реализации листок-вкладыш в упаковке сопровождает коммерческий препарат вируса простого герпеса, не содержащего функциональных генов ICP34.5, не содержащего функционального гена ICP47 и содержащего ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и/или ингибитора иммунной контрольной точки. В другом варианте реализации продвижение на рынок завершается лечением пациента вирусом простого герпеса, не содержащим функциональных генов ICP34.5, не содержащим функционального гена ICP47 и содержащим ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки. В другом варианте реализации у пациента присутствует ранее нелеченная, неоперабельная меланома стадии от IIIb до IV.

В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей

талимоген лагерпарепвек и антитело к CTLA-4, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и блокатор PD1, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и блокатор PD-L1, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и антитело к PD-L1, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и антитело к PD1, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор TIM3, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор LAG-3, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор B7-H3, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор B7-H4, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки ипилиумаб, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки ниволумаб, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор

иммунной контрольной точки ламбролизумаб, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки ST-011, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки тремелидумаб, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки AMP-224, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки BMS-936559, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки MDX-1105, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки IMP321, для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV. В изобретении предлагается способ продвижения на рынок комбинированной терапии, включающей талимоген лагерпарепвек и ингибитор иммунной контрольной точки MGA271 для лечения пациента с меланомой стадии от IIIb до IV.

Дополнительно предложен способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии вирусом простого герпеса, не содержащим функциональных генов ICP34.5, не содержащим функционального гена ICP47 и содержащим ген, кодирующий ГМ-КСФ человека, и ингибитором иммунной контрольной точки, для увеличения продолжительности жизни пациента. В одном варианте реализации у пациента присутствует ранее нелеченная, неоперабельная меланома стадии от IIIb до IV. В одном варианте

реализации лечение включает введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV вируса простого герпеса, который вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели до полного ответа, и, при этом, антитело к CTLA-4 вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели до 4 инфузий, начиная после введения третьей дозы вируса простого герпеса. В одном варианте реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4. В одном варианте реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилиумаб. В другом варианте реализации вирус простого герпеса представляет собой талимоген лагерпарепвек.

В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагерпарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки, для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагерпарепвек и антителом к CDLA-4 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагерпарепвек и блокатором PD1 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагерпарепвек и блокатором PD-L1 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагерпарепвек и антителом к PD1 для увеличения продолжительности жизни пациента. В

изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и блокатором PD-L1 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором TIM3 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором LAG-3 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором B7-H3 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором B7-H4 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки ипилимумабом для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки тремелимумабом для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором

иммунной контрольной точки ниволумабом для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки ламбролизумабом для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки CT-011 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки AMP-224 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки BMS-936559 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки IMP321 для увеличения продолжительности жизни пациента. В изобретении предлагается способ инструктажа пациента с меланомой стадии от IIIb до IV посредством предоставления инструкции по получению комбинированной терапии талимогеном лагепарепвек и ингибитором иммунной контрольной точки MGA271 для увеличения продолжительности жизни пациента.

Если в настоящем документе не определено иное, то научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, должны иметь значение, которое обычно придается им средними специалистами в данной области. Кроме того, если

контекст не требует иного, термины в единственном числе должны включать множественное число, и термины во множественном числе должны включать единственное число. В общем, номенклатура, используемая в связи с, и методы культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетики и химии и гибридизации белков и нуклеиновых кислот, раскрытые в настоящем документе, представляют собой хорошо известные и обычно применяемые в данной области техники. Способы и методы настоящего изобретения в общем выполняются в соответствии с обычными методами, хорошо известными в данной области техники, и как раскрыто в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем документе, если не указано иное. Все патенты и другие идентифицированные публикации явно включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ПРИМЕР

Открытая оценка Фазы Ib/2 безопасности и эффективности талимогена лагерпарепвек и ипилимумаба по сравнению с монотерапией ипилимумабом у субъектов с ранее нелеченной, неоперабельной меланомой стадии IIIb-IV.

Фаза Ib

Задачей данного исследования было определить безопасность и переносимость талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом по критерию встречаемости ограничивающей дозу токсичности (ОДТ) у субъектов с ранее нелеченной, неоперабельной меланомой стадии от IIIb до IV. Исследование представляло собой открытое, многоцентровое, несравнительное исследование. Талимоген лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом будут вводить субъектам в количестве до 18 участников исследования.

Талимоген лагерпарепвек вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов, вначале в дозе до 4,0 мл 10^6 бляшкообразующих единиц/мл (БОЕ/мл) в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели (± 3 дня). Ипилимумаб вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг

каждые 3 недели (± 3 дня) до 4 инфузий, начиная с 1-го дня 6-й недели (т.е. момент введения третьей дозы талимогена лагерпарепвек), затем в 1-й день 9-й недели, 1-й день 12-й недели и 1-й день 15-й недели. Если талимоген лагерпарепвек и ипилимумаб вводят в один и тот же день, то талимоген лагерпарепвек вводят первым.

Субъектов лечат талимогеном лагерпарепвек до полного ответа, исчезновения всех доступных для инъекции опухолей, прогрессирования заболевания согласно модифицированным Критериям связанного с иммунитетом ответа (КСИО) или непереносимости исследуемого лечения, в зависимости от того, что возникает раньше.

Состояние субъектов оценивают на предмет безопасности приблизительно через 30 (+7) дней после введения последней дозы талимогена лагерпарепвек или 60 (+7) дней после введения последней дозы ипилимумаба, в зависимости от того, что возникало позже, и отслеживают выживаемость в течение приблизительно 24 месяцев после окончания периода испытаний.

Результатом данного исследования была демонстрация безопасности и переносимости талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом по критерию встречаемости ограничивающей дозу токсичности (ОДТ) у субъектов с ранее нелеченной, неоперабельной меланомой стадии от IIIB до IV.

Ограничивающая дозу токсичность была определена как любая степень (ст.) ≥ 3 связанного с иммунной системой побочного эффекта (ПЭ) или ст. ≥ 4 ПЭ любой этиологии, возникающего в промежутке между введением первой дозы ипилимумаба и моментом времени на 6 недель позже. Встречаемость ОДТ должна была составлять ≤ 1 у первых 6 доступных для оценки пациентов или ≤ 2 у первых 9 доступных для оценки пациентов (если 2 случая ОДТ наблюдались у первых 6 пациентов). Ключевыми критериями включения в исследование было присутствие ранее нелеченной, неоперабельной меланомы стадии IIIB-IV, статус ECOG (Восточная кооперативная онкологическая группа, ВКОГ) 0-1, поддающееся измерению заболевание, и ≥ 1 доступная для инъекции кожная,

подкожная опухоль или опухоль лимфоузла.

На данный момент зарегистрированы 19 пациентов (13 пациентов получили ≥ 1 дозу талимогена лагерпарепвек или ипилимумаба); 9 пациентов завершили период ОДТ, 1 пациент отозвал свое согласие до введения ипилимумаба, и 9 пациентов еще не завершили период ОДТ. Все доступные для оценки ОДТ пациенты получили по меньшей мере 4 дозы талимогена лагерпарепвек и 2 дозы ипилимумаба на момент прекращения оценки ОДТ (через 6 недель после введения 1-ой дозы ипилимумаба). У доступных для оценки пациентов не наблюдалось ограничивающей дозу токсичности. На данный момент серьезные побочные эффекты зарегистрированы у 1 из 19 пациентов (тошнота и вздутие живота 3 степени на 11-й неделе лечения). О двух случаях частичного ответа сообщалось на 12-й неделе среди 9 доступных для оценки ОДТ пациентов.

Вторичные задачи данного исследования включают:

Оценку эффективности талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом против монотерапии ипилимумабом по частоте объективного ответа (ЧОО).

Оценку безопасности талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом по критерию встречаемости всех побочных эффектов (ПЭ), ПЭ степени ≥ 3 ПЭ, серьезных побочных эффектов (СПЭ), и событий, требующих прекращения введения исследуемого лекарственного средства, местного воздействия на опухоль (т.е., боль, воспаление и образование язв), клинически значимых изменений лабораторных показателей и клинически значимых изменений основных показателей жизнедеятельности, не отнесенных к ОДТ.

Фаза 2

Основной целью данного исследования является оценка безопасности и эффективности талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом против монотерапии ипилимумабом по критерию общей выживаемости (ОВ) у субъектов с ранее нелеченной, неоперабельной меланомой стадии от IIIb до IV. Исследование представляет собой открытое, многоцентровое,

рандомизированное исследование. Приблизительно 140 субъектов рандомизированы в соотношении 1:1 для получения следующего:

ветка 1: талимоген лагерпарепвек плюс ипилимумаб

ветка 2: ипилимумаб

Рандомизация стратифицируется стадией заболевания (стадия IIIb/c, стадия IVM1a и стадия IVM1b против стадии IVM1c) и BRAF V600E (мутация против отсутствия мутации).

Талимоген лагерпарепвек вводят внутриопухолевой инъекцией в доступные для инъекции кожные, подкожные опухоли и опухоли лимфоузлов, вначале в дозе до 4,0 мл 10^6 БОЕ/мл в 1-й день 1-й недели, после чего вводят дозу до 4,0 мл 10^8 БОЕ/мл в 1-й день 4-й недели, и далее каждые 2 недели (± 3 дня). Ипилимумаб вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели (± 3 дня) до 4 инфузий. Субъекты, рандомизированные в ветку 1, получают ипилимумаб начиная с 1-го дня 6-й недели (т.е., момент введения третьей дозы талимогена лагерпарепвек), затем в 1-й день 9-й недели, 1-й день 12-й недели и 1-й день 15-й недели. Если талимоген лагерпарепвек и ипилимумаб вводят в один и тот же день, то талимоген лагерпарепвек вводят первым. Субъекты, рандомизированные в ветку 2, получают ипилимумаб, начиная с 1-го дня 1-й недели, затем в 1-й день 4-й недели, 1-й день 7-й недели и 1-й день 10-й недели.

Субъектов лечат талимогеном лагерпарепвек до полного ответа, исчезновения всех доступных для инъекции опухолей, прогрессирования заболевания согласно модифицированным Критериям связанного с иммунитетом ответа (КСИО) или непереносимости исследуемого лечения, в зависимости от того, что возникает раньше. Вследствие механизма действия, у субъектов может наблюдаться рост существующих опухолей или появление новых опухолей до наступления максимального клинического эффекта талимогена лагерпарепвек. Таким образом, предусматривается, что введение следует продолжать по меньшей мере в течение 6 месяцев с момента введения первой дозы, при условии, что у субъекта отсутствуют доказательства клинически значимого ухудшения состояния здоровья, требующего прекращения лечения, и пациент может переносить лечение.

Состояние субъектов оценивают на предмет безопасности приблизительно через 30 (+7) дней после введения последней дозы талимогена лагерпарепвек или 60 (+7) дней после введения последней дозы ипилимумаба, в зависимости от того, что возникает позже, и отслеживают выживаемость в течение приблизительно 24 месяцев после окончания рандомизации.

Результатом данного исследования является оценка эффективности талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом против монотерапии ипилимумабом по критерию общей выживаемости у субъектов с ранее нелеченной, неоперабельной меланомой стадии от IIIb до IV. Результатом исследования является измерение увеличения масштаба специфичных в отношении опухоли Т-клеточных ответов и продолжительности периода времени до возникновения ответа, в сравнении с монотерапией ипилимумабом.

Вторичные задачи данного исследования включают:

Оценку эффективности талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом против монотерапии ипилимумабом по критериям общей частоты ответа, продолжительности ответа, периода времени до возникновения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания, частоты резекции, показателя однолетней выживаемости и показателя двухлетней выживаемости.

Оценка безопасности талимогена лагерпарепвек в комбинации с ипилимумабом против монотерапии ипилимумабом по критерию встречаемости всех побочных эффектов (ПЭ), ПЭ степени ≥ 3 ПЭ, СПЭ и событий, требующих прекращения введения исследуемого лекарственного средства, местного воздействия на опухоль (т.е., боль, воспаление и образование язв), клинически значимых изменений лабораторных показателей и клинически значимых изменений основных показателей жизнедеятельности.

Критерии включения для обоих исследований включают следующие:

1. Субъект или законный представитель субъекта предоставил информированное согласие.

2. Гистологически подтвержденный диагноз злокачественной

меланомы.

3. Заболевание стадии IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b или IVM1c, при котором неприменима хирургическая резекция.

4. Предварительно не получавшие лечения: не должны получать предшествующей системной противораковой терапии, состоящей из химиотерапии, иммунотерапии или целенаправленной терапии неоперабельной меланомы стадии от IIIB до IV. Примечание: Субъекты, которые предварительно получали адъювантную терапию меланомы, не будут исключаться. Однако, если субъект получал адъювантную терапию, субъект должен завершить терапию по меньшей мере за 6 месяцев до включения в исследование (фаза 1b) или рандомизации (фаза 2). Не допускается предшествующего введения талимогена лагепарепвек, ипилимумаба, других ингибиторов CTLA-4, ингибиторов программируемой гибели-1 (PD-1) или противоопухолевой вакцины, даже если они вводились в качестве адъювантной терапии.

5. Поддающееся измерению заболевание, определенное как одно или оба из следующего:

по меньшей мере 1 локализация меланомы, которая может быть точно и серийно измерена по меньшей мере в 2-х измерениях, и для которой самый длинный диаметр составляет ≥ 10 мм, по данным снимка контрастной или спиральной компьютерной томографии (КТ), для заболевания висцеральной ткани или ткани лимфоузлов/мягкой ткани (включая лимфатические узлы)

по меньшей мере 1 поверхностная кожная или подкожная локализация меланомы размером ≥ 5 мм, по данным измерения штангенциркулем.

6. Доступное для инъекции заболевание (т.е. доступное для прямой инъекции или под контролем ультразвука [УЗ]), определенное следующим образом:

по меньшей мере 1 доступная для инъекции кожная, подкожная или лимфоузловая локализация меланомы с самым длинным диаметром ≥ 5 мм.

7. Статус Восточной кооперативной онкологической группы (ВКОГ) 0 или 1.

8. Мужской или женский пол, возраст ≥ 18 лет.

9. Адекватные гематологические показатели, как указано ниже:

абсолютное количество нейтрофилов (АН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$

количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$

содержание гемоглобина ≥ 9 г/дл (отсутствует потребность в гематопозитическом факторе роста или трансфузионной поддержке).

10. Адекватная функция почек, как указано ниже:

креатинин сыворотки $\leq 1,5 \times$ верхнюю границу нормы (ВГН) или 24-часовой клиренс креатинина ≥ 50 см³/минуту. (Примечание: нет необходимости в определении клиренса креатинина, если начальное значение креатинина сыворотки находится в пределах нормы).

11. Адекватная функция печени, как указано ниже:

билирубин сыворотки $\leq 1,5 \times$ ВГН

аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН

аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН

12. Протромбиновое время (ПВ) $\leq 1,5 \times$ ВГН (или международное нормализованное отношение [МНО] $\leq 1,3$) и частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) или активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) $\leq 1,5 \times$ ВГН.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения меланомы, включающий введение пациенту с меланомой стадии от IIIb до IV:

(i) эффективного количества ингибитора иммунной контрольной точки, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4; и

(ii) эффективного количества вируса простого герпеса-1, где указанный вирус простого герпеса:

- не содержит функционального гена ICP34.5,
- не содержит функционального гена ICP47, и
- содержит ген, кодирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) человека.

2. Набор-комбинация для лечения меланомы стадии от IIIb до IV, содержащая:

(i) вирус простого герпеса-1, где указанный вирус простого герпеса-1:

- не содержит функционального гена ICP34.5,
- не содержит функционального гена ICP47, и
- содержит ген, кодирующий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) человека;

и

(ii) ингибитор иммунной контрольной точки, где указанный ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4.

3. Способ по п. 1, где введение вируса простого герпеса-1 предшествует введению ингибитора иммунной контрольной точки.

4. Способ по п. 1 или 3, где вирус простого герпеса-1 представляет собой талимоген лагерпарепвек.

5. Способ по п. 1, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелиумаб.

6. Способ по п. 1, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

7. Способ по п. 1, где вирус простого герпеса-1 представляет собой талимоген лагерпарепвек, и ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ипилимумаб.

8. Набор-комбинация по п. 2, где вирус простого герпеса-1 представляет собой талимоген лагерпарепвек.

9. Набор-комбинация по п. 2, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелимумаб.

10. Набор-комбинация по п. 2, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

11. Набор-комбинация по п. 2, где вирус простого герпеса-1 представляет собой талимоген лагерпарепвек, и ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ипилимумаб.

По доверенности

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference A-1726-WOPCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2013/057542	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30 August 2013 (30-08-2013)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 30 August 2012 (30-08-2012)
Applicant AMGEN INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/057542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 C07K14/535 A61K48/00 A61K39/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VAN ELSAS A ET AL: "Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTL-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 190, no. 3, 2 August 1999 (1999-08-02), pages 355-366, XP002966969, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.190.3.355 page 356, left-hand column, paragraph 2 page 357, left-hand column, paragraph 3 - page 359, left-hand column, paragraph 1; figures 1,2 -/--	1-9, 16-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2014

Date of mailing of the international search report

24/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Page, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/057542

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Discussion -----	
Y	QUEZADA SERGIO A ET AL: "CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION, US, vol. 116, no. 7, 3 July 2006 (2006-07-03), pages 1935-1945, XP002556462, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI27745 abstract Introduction, Discussion -----	1-23
A	WEBER JEFFREY: "Immunotherapy for melanoma", CURRENT OPINION IN ONCOLOGY, vol. 23, no. 2, March 2011 (2011-03), pages 163-169, XP009177499, page 166, paragraphs 1,2,3 -----	1-23
Y	LIU B L ET AL: "ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties", GENE THERAPY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 10, no. 4, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 292-303, XP002313120, ISSN: 0969-7128, DOI: 10.1038/SJ.GT.3301885 abstract figures 2,3,6 page 293, right-hand column, paragraph 3 - page 296, left-hand column, paragraph 2 page 296, right-hand column, paragraph 5 - page 299, left-hand column, paragraph 1 page 300, right-hand column, paragraph 2 - page 301, left-hand column, paragraph 2 -----	1-23
Y	HOWARD L KAUFMAN ET AL: "Local and Distant Immunity Induced by Intralesional Vaccination with an Oncolytic Herpes Virus Encoding GM-CSF in Patients with Stage IIIC and IV Melanoma", ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY, SPRINGER-VERLAG, NE, vol. 17, no. 3, 14 November 2009 (2009-11-14), pages 718-730, XP019765817, ISSN: 1534-4681 abstract ----- -/--	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/057542

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	F. STEPHEN HODI ET AL: "Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 363, no. 8, 19 August 2010 (2010-08-19), pages 711-723, XP055015428, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1003466 abstract Discussion -----	8
A	SHANTHI SIVENDRAN ET AL: "Melanoma Immunotherapy", MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE: A JOURNAL OF TRANSLATIONAL AND PERSONALIZED MEDICINE, vol. 77, no. 6, 23 November 2010 (2010-11-23), pages 620-642, XP055113024, ISSN: 0027-2507, DOI: 10.1002/msj.20215 page 624, right-hand column, paragraph 2-3 page 625, left-hand column, paragraph 2 - page 631, left-hand column, paragraph 1 page 636, right-hand column, paragraph 4 - page 637, left-hand column, paragraph 1 -----	1-23
Y	WO 01/53506 A2 (BIOVEX LTD [GB]; COFFIN ROBERT STUART [GB]) 26 July 2001 (2001-07-26) page 17, line 25 - page 18, line 29; claim 55 -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/057542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0153506	A2	26-07-2001	AT 282708 T 15-12-2004
			AT 312189 T 15-12-2005
			AU 782659 B2 18-08-2005
			AU 2694701 A 31-07-2001
			AU 2695101 A 31-07-2001
			AU 2001226951 B2 05-10-2006
			BR 0107736 A 19-11-2002
			BR 0107737 A 19-11-2002
			CA 2398335 A1 26-07-2001
			CA 2398343 A1 26-07-2001
			CN 1418255 A 14-05-2003
			CN 1425073 A 18-06-2003
			DE 60107203 D1 23-12-2004
			DE 60107203 T2 01-12-2005
			DE 60115600 T2 20-07-2006
			DK 1252322 T3 14-03-2005
			DK 1252323 T3 03-04-2006
			EP 1252322 A2 30-10-2002
			EP 1252323 A2 30-10-2002
			EP 1568779 A1 31-08-2005
			EP 2177619 A1 21-04-2010
			ES 2233600 T3 16-06-2005
			ES 2254359 T3 16-06-2006
			GB 2374873 A 30-10-2002
			GB 2375113 A 06-11-2002
			HK 1047297 A1 21-10-2004
			HK 1047451 A1 18-03-2005
			IL 150677 A 29-12-2008
			IL 150678 A 29-12-2008
			JP 4810042 B2 09-11-2011
			JP 4921669 B2 25-04-2012
			JP 2003520044 A 02-07-2003
			JP 2003520789 A 08-07-2003
			JP 2012072156 A 12-04-2012
			KR 20030032913 A 26-04-2003
			PT 1252322 E 31-03-2005
			US 2003091537 A1 15-05-2003
			US 2003113348 A1 19-06-2003
			US 2007003571 A1 04-01-2007
			US 2007264282 A1 15-11-2007
			US 2009220460 A1 03-09-2009
			US 2012164108 A1 28-06-2012
			US 2012321599 A1 20-12-2012
			WO 0153505 A2 26-07-2001
			WO 0153506 A2 26-07-2001