

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042862**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.03.30**

(21) Номер заявки  
**202090696**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.09.12**

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07K 16/28** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)

---

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
КОМБИНАЦИЕЙ АНТИ-CSF1R И АНТИ-PD-1 АНТИТЕЛ**

---

(31) **62/558,161; 62/580,154; 62/581,962;  
62/671,887; 62/679,612**

(32) **2017.09.13; 2017.11.01; 2017.11.06;  
2018.05.15; 2018.06.01**

(33) **US**

(43) **2020.08.03**

(86) **PCT/US2018/050711**

(87) **WO 2019/055537 2019.03.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФАЙВ ПРАЙМ ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК.; БРИСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ  
СКВИББ КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:  
**Вонг Брайан, Хамблтон Джули,  
Сикорски Роберт, Мастеллер Эмма,  
Хестер Кевин, Белловин Дэвид,  
Пауэрс Джанин, Ли Эрнестина, Льюис  
Кэтрин Э., Перна Серена, Карлетон  
Майкл, Сью Кэ, Филлипс Пенни,  
Пандья Димпл (US)**

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

(56) **WO-A1-2016069727**

**Y. ZHU ET AL.:** "CSF1/CSF1R Blockade Reprograms Tumor-Infiltrating Macrophages and Improves Response to T-cell Checkpoint Immunotherapy in Pancreatic Cancer Models", **CANCER RESEARCH**, vol. 74, no. 18, 31 July 2014 (2014-07-31), pages 5057-5069, XP055242334, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3723 example all

**KYRIAKOS P. PAPADOPOULOS ET AL.:** "First-in-Human Study of AMG 820, a Monoclonal Anti-Colony-Stimulating Factor 1 Receptor Antibody, in Patients with Advanced Solid Tumors", **CLINICAL CANCER RESEARCH**, vol. 23, no. 19, 27 June 2017 (2017-06-27), pages 5703-5710, XP055555062, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3261 example all

Anonymous: "Archive History for NCT02713529 - Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer", 6 September 2017 (2017-09-06), XP055555091, Retrieved from the Internet: URL:[https://clinicaltrials.gov/ct2/history / NCT02713529?V14=View#StudyPageTop](https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02713529?V14=View#StudyPageTop) [retrieved on 2019-02-12] the whole document

Anonymous: "HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use OPDIVO safely and effectively. See full prescribing information for", 1 May 2016 (2016-05-01), XP055555475, Retrieved from the Internet: URL:[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/125554s017s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s017s018lbl.pdf) [retrieved on 2019-02-12] the whole document

---

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения рака поджелудочной железы с помощью конкретных режимов дозирования антител, которые связываются с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) (например, кабирализумаба) в комбинации с антителами, которые связываются с белком 1 запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1) (например, ниволумабом).

---

**B1****042862****042862 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака поджелудочной железы с использованием конкретных режимов дозирования антител, которые связываются с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) (например, кабирализумабом) в комбинации с антителами, которые связываются с белком 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1) (например, ниволумабом).

### Уровень техники

Рецептор колониестимулирующего фактора 1 (упоминаемый в настоящем описании как CSF1R; также называемый в области техники FMS, FIM2, C-FMS, рецептором M-CSF и CD115) представляет собой однопроходный трансмембранный рецептор с N-концевым внеклеточным доменом (ECD) и C-концевым внутриклеточным доменом с тирозинкиназной активностью. Связывание лиганда CSF1 или лиганда интерлейкина 34 (упоминаемого в настоящем описании как IL-34; Lin et al., *Science* 320:807-11 (2008)) с CSF1R приводит к димеризации рецептора, усилению тирозинкиназной активности белка CSF1R, фосфорилированию тирозиновых остатков в CSF1R и нисходящей передаче сигналов. Активация CSF1R с помощью CSF1 или IL-34 приводит к миграции, выживаемости, пролиферации и дифференцировке моноцитов и макрофагов, а также других моноцитарных клеточных линий, таких как остеокласты, дендритные клетки и микроглия.

Было обнаружено, что многие опухолевые клетки или стромальные клетки опухоли продуцируют CSF1, который активирует клетки моноцитов/макрофагов через CSF1R. Показано, что уровень CSF1 в опухолях коррелирует с уровнем ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM) в опухоли. Было обнаружено, что более высокие уровни TAM коррелируют с более плохими прогнозами у пациентов с большинством раковых заболеваний. Кроме того, было обнаружено, что CSF1 способствует росту опухоли и развитию метастазов, например, у мышей с ксенотрансплантатами человеческого рака молочной железы. См., например, Paulus et al., *Cancer Res.* 66:4349-56 (2006). Кроме того, CSF1R играет роль в остеолитическом разрушении костей при метастазах в кости. См., например, Ohno et al., *Mol. Cancer Ther.* 5:2634-43 (2006). TAM способствуют росту опухоли, в частности, подавляя эффекторную функцию противоопухолевых Т-клеток посредством высвобождения иммуносупрессивных цитокинов и экспрессии поверхностных белков, ингибирующих Т-клетки.

Генетические изменения при раке обеспечивают разнообразный набор антигенов, которые могут опосредовать противоопухолевый иммунитет. Распознавание антигена через Т-клеточные рецепторы (TCR) инициирует Т-клеточные ответы, которые регулируются балансом между активирующим и ингибирующим сигналами.

Ингибирующие сигналы, или "иммунные контрольные точки", играют важную роль в нормальных тканях, предотвращая развитие аутоиммунитета. Повышенная регуляция белков иммунных контрольных точек позволяет раковым клеткам избегать противоопухолевого иммунитета. Клиническая иммунотерапия рака была сфокусирована на двух белках иммунной контрольных точек: ассоциированном с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигене 4, (CTLA-4) и белке 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1). Комбинация анти-CTLA-4 антитела и анти-PD-1 антитела одобрена для лечения метастатической меланомы, и в настоящее время проводится несколько дополнительных клинических испытаний по изучению использования этой комбинации для лечения других видов рака. В настоящее время в клинических испытаниях также проводятся исследования по применению анти-PD-1 антитела и анти-CTLA-4 антитела в качестве монотерапии для лечения многих различных видов рака. Анти-PD-1 антитела, которые связываются с PD-1, одним из лигандов PD-1, в настоящее время также находятся в клинической разработке.

Многие опухоли часто экспрессируют одновременно несколько молекул контрольных точек. Поэтому проводятся клинические испытания комбинаций модуляторов контрольных точек с целью повышения эффективности. Первоначальные клинические результаты изучения комбинации анти-CTLA-4 антитела (анти-CTLA-4 Ab) и анти-PD-1 антитела (анти-PD-1 Ab) продемонстрировали улучшение суммарной эффективности терапии (общей частоты ответа), увеличение частоты полного ответа, а также показателя общей выживаемости при метастатической меланоме по сравнению с введением только анти-CTLA-4 Ab или ретроспективной контрольной группой.

### Сущность изобретения

Как описано в настоящей заявке в настоящее время проходят клинические исследования фазы Ia/b по тестированию анти-PD-1 антитела в комбинации с анти-CSF1R антителом. (См., например, клиническое исследование NCT02526017, краткое изложение доступно на интернет-сайте клинических испытаний ([dot.gov](http://dot.gov))) На основании предварительных результатов по оценке безопасности и фармакодинамики, на этапе применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции был выбран конкретный режим дозирования комбинации кабирализумаба (анти-CSF1R антитела) и ниволумаба (анти-PD-1 антитела) для пациентов с раком поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения у субъекта рака, такого как солидные опухоли, например рака поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, прогрессирующий рак поджелудочной железы, метастатический рак поджелудочной железы, такой как рак поджелудочной железы, имеющий метастазы в печень и/или легкое, и микросателлитно стабильного (MSS) рака поджелудочной железы, включающим введе-

ние субъекту 4 мг/кг анти-CSF1R антитела и 3 мг/кг анти-PD-1 антитела, причем каждое из этих антител вводят один раз каждые две недели, и причем анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; и причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело и/или анти-PD-1 антитело содержит полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи или, альтернативно, представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит варируемую область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит варируемую область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит варируемую область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит варируемую область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело вводят субъекту перед введением анти-CSF1R антитела. В некоторых таких вариантах осуществления анти-CSF1R антитело вводят через 30-120 минут после введения ингибитора PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 минут, и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 минут. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-120 минут после окончания инфузии анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-60 минут (например, 30 минут) после окончания инфузии анти-PD-1-антитела.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет неудачный опыт лечения рака поджелудочной железы стандартной терапией или которому не показано лечение стандартной терапией. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых таких вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером (пациентом с неадекватным ответом) на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после введения по меньшей мере 2 доз.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет локализованную аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет метастатическую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет запущенный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет активного панкреатита или асцита 2-й степени или выше. В некоторых вариантах осуществления опухоль(и) поджелудочной железы у субъекта является PD-L1-положительной. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются сниженные уровни неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в кровотоке после введения по меньшей мере одной дозы каждого из антител: анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. Например, в некоторых случаях количество неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов снижается до уровня ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение 3 дней после введения первой дозы каждого из антител: анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, и остается на уровне ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение не менее 10 дней. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет запущенный рак поджелудочной железы и/или метастатический рак поджелудочной железы, такой как с метастазированием в другой орган, такой как печень и/или легкое, и/или является субъектом с микросателлитной стабильностью (MSS), и/или имеет микросателлитную стабильную опухоль. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак поджелудочной железы является микросателлитно стабильным (MSS), и/или что рак имеет мутационную нагрузку опухоли (ТМВ) менее 20 мутаций на мегабазу, менее 15 мутаций на мегабазу или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы у субъекта прогрессировал после по меньшей мере одного курса химиотерапии на основе гемцитабина или 5-фторурацила.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения у субъекта рака, такого как солидные

опухоли, например рака поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, прогрессирующий рак поджелудочной железы, метастатический рак поджелудочной железы, такой как рак поджелудочной железы, имеющий метастазы в печень и/или легкое, и микросателлитно стабильного (MSS) рака поджелудочной железы, включающим введение субъекту 2, 3 или 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 400-600 мг/кг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели, причем анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; и причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 450-500 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 480 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи или представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи или представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 минут, и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 минут. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет неудачный опыт лечения рака поджелудочной железы стандартной терапией, или ему не показано лечение стандартной терапией.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых таких случаях субъектом является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых таких случаях субъект является нечувствительным к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после получения по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет локализованную аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет метастатическую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет активного панкреатита или асцита 2-ой степени или выше. В некоторых вариантах осуществления опухоль(и) поджелудочной железы у субъекта является PD-L1-положительной. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются сниженные уровни неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в кровотоке после введения по меньшей мере одной дозы каждого из антител: анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления количество неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов снижается до уровня ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение 3 дней после введения первой дозы каждого из антител: анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, и остается на уровне ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови не менее 10 дней. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет запущенный рак поджелудочной железы и/или метастатический рак поджелудочной железы, такой как с метастазированием в другой орган, такой как печень и/или легкое, и/или является субъектом с микросателлитной стабильностью (MSS). В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак поджелудочной железы является микросателлитно стабильным (MSS), и/или что рак имеет мутационную нагрузку опухоли (ТМВ) менее 20 мутаций на мегабазу, менее 15 мутаций на мегабазу или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы у субъекта прогрессировал после введения по меньшей мере одного курса химиотерапии на основе гемцитабина или 5-

фторурацила.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения у субъекта рака, такого как солидные опухоли, например рака поджелудочной железы, включая аденокарциному протоков поджелудочной железы, прогрессирующий рак поджелудочной железы, метастатический рак поджелудочной железы, такой как рак поджелудочной железы, имеющий метастазы в печень и/или легкое, и микросателлитно стабильного (MSS) рака поджелудочной железы, включающим введение субъекту 2, 3 или 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 400-600 мг/кг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели в комбинации с химиотерапией, содержащей гемцитабин или 5-фторурацил (5-FU), причем каждое из этих антител вводят один раз каждый две недели, и причем анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; и причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 450-500 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели. В некоторых вариантах субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 480 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят химиотерапию, включающую гемцитабин и наб-паклитаксел. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят химиотерапию, содержащую 5-FU, лейковорин и липосомный иринотекан. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят химиотерапию, включающую FOLFOX. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи или, альтернативно, представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи или, альтернативно, представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволамаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 минут, инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 минут.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет неудачный опыт лечения рака поджелудочной железы стандартной терапией, или ему не показано лечение стандартной терапией. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых таких вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после введения по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет локализованную аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет метастатическую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет активного панкреатита или асцита 2-й степени или выше. В некоторых вариантах осуществления опухоль(и) поджелудочной железы у субъекта является PD-L1-положительной. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются сниженные уровни неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в кровотоке после введения по меньшей мере одной дозы каждого из антител: анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления количество неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов снижается до уровня ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение 3 дней после введения первой дозы каждого из антител: анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, и остается на уровне ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови не менее 10 дней. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет запущенный рак поджелудочной железы и/или метастатический рак поджелудочной железы, такой как с метастазированием в другой ор-

ган, такой как печень и/или легкое, и/или является субъектом с микросателлитной стабильностью (MSS). В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак поджелудочной железы является микросателлитно стабильным (MSS), и/или что рак имеет мутационную нагрузку опухоли (TMB) менее 20 мутаций на мегабазу, менее 15 мутаций на мегабазу или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы у субъекта прогрессировал после по меньшей мере одного курса химиотерапии на основе гемцитабина или 5-фторурацила.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем определяют, что рак является микросателлитно стабильным (MSS), и/или что рак имеет TMB менее чем 20, 15 или 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что (i) рак является MSS, и что (ii) рак имеет TMB менее чем 20, 15 или 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 15 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, и/или менее 300 ошибочных мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, и/или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых таких способах анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; и причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых способах анти-CSF1R антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>, и/или анти-PD-1 антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых таких способах тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирилизумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой эматузумаб (RG7155), AMG 820 или SNDX 6352 (UCB 6352). В некоторых вариантах осуществления вместо анти-CSF1R антитела используют агент, не являющийся анти-CSF1R антителом, такой как малая молекула, например, JNJ-40346527 (в настоящее время называемая PRV-6527), например, ингибитор тирозинкиназной активности CSF-1R, или другого действия.

В некоторых из вышеуказанных способов анти-PD-1 антитело вводят субъекту перед введением анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело вводят через 30-120 минут после введения анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 мин, и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 мин. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-120 мин после окончания инфузии анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-60 минут (например, 30 минут) после окончания инфузии анти-PD-1-антитела. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после введения по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирилизумаб, и анти-PD-1 антитело представляет собой

ниволумаб, причем кабирализумаб вводят в дозе 4 мг/кг один раз каждые две недели, и причем ниволумаб вводят в дозе 3 мг/кг один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичников, рак почки, злокачественную глиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN).

Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, такое как, например, введение одной дозы или двух доз антител, при этом уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена определяют как до, так и после введения, при этом по меньшей мере один маркерный ген включает один или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. Если данные по уровням экспрессии указывают на то, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена увеличивается, то введение субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела можно продолжать. Некоторые варианты осуществления включают способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем определяют, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена повышается, где по меньшей мере один маркерный ген содержит одно или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3; и затем продолжают вводить субъекту анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело. В дополнительных вариантах осуществления способ включает первичное определение или уже сделанное определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего одно или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3, затем введение по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, например одной или двух доз антител, и затем повторное определение или уже сделанное определение экспрессии уровня по меньшей мере одного маркерного гена. Если данные по уровням экспрессии указывают на то, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена увеличивается, то введение субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела можно продолжать. В других вариантах осуществления способ включает первичное определение или уже сделанное определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего одно или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3, затем введение по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, например одной или двух доз антител, и после определения того, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена увеличился, продолжают введение субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем до или после введения определяют уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или оба из: CSF-1 и IL-34; и продолжают вводить субъекту анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело, если после введения а) уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или оба из CSF-1 и IL-34, увеличивается по сравнению с уровнем экспрессии, определенным до введения. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем после введения определяют увеличение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или оба из CSF-1 и IL-34, и продолжение введения субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, до и после введения определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или оба из CSF-1 и IL-34, причем, если определяют, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена увеличился, то продолжают вводить субъекту анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело. Варианты осуществления настоящего изобретения также включают способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, определение того, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или оба из CSF-1 и IL-34 увеличился, продолжение введения субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела.

В любом из указанных выше способов, по меньшей мере, один маркерный ген содержит: (а) по меньшей мере один провоспалительный маркерный ген, содержащий: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86,

CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1 и TNF, (b) по меньшей мере один В-клеточный маркер, содержащий: CD72, CD79A, CD79B, MS4A1 и TNFRSF17, (c) по меньшей мере один маркер CD8 Т-клеток, содержащий: CD3D, CD8A и CD8B, (d) по меньшей мере один маркер эффекторных цитотоксических Т-клеток, содержащий: GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7 и PRF1; и/или (e) по меньшей мере один маркер рецептора эффекторных Т-клеток, содержащий: BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. Любой из вышеуказанных способов может дополнительно включать измерение уровня экспрессии одного или более из: CSF1R, CSF-1 и IL-34, причем увеличение уровней экспрессии CSF-1 и IL-34 после введения указывает на то, что субъект является чувствительным к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом, в то время как уменьшение уровня экспрессии CSF1R указывает на то, что субъект не является чувствительным к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение уровня экспрессии одного или более противовоспалительных маркеров, содержащих: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9 и TGFB1. В некоторых вариантах осуществления у субъектов, чувствительных к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом, уровни этих маркеров не изменяются или не увеличиваются.

В любом из вышеуказанных способов уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена может представлять собой уровень экспрессии РНК, например, измеренный с помощью транскриптомного анализа или методом ПЦР с обратной транскриптазой. В любом из указанных выше способов уровень экспрессии может быть измерен, например, в опухолевых клетках, т.е. в клетках из образца опухоли, такого как образец биопсии. В любом из вышеперечисленных способов лечения рака может быть определено, что рак является MSS, и/или что рак имеет TMB менее 20 мутаций, менее 15 мутаций или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что (i) рак является MSS, и/или что (ii) он имеет TMB менее 20 мутаций, менее 15 мутаций или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 15 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, и/или менее 300 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, и/или менее 200 ошибочных мутаций, определенных с помощью WES.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело вводят субъекту перед анти-CSF1R антителом. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело вводят через 30-120 минут после введения анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 минут, и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 минут. В некоторых вариантах



осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-120 минут после окончания инфузии анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-60 минут (например, 30 минут) после окончания инфузии анти-PD-1-антитела. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является пациентом неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после введения по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб, и анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, причем кабирализумаб вводят в дозе 4 мг/кг один раз каждые две недели, и причем ниволумаб вводят в дозе 3 мг/кг один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичников, рак почки, злокачественную глиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN). В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой эмактузумаб (RG7155), AMG 820 или SNDX 6352 (UCB 6352). В некоторых вариантах осуществления вместо анти-CSF1R антитела используют ингибитор, не являющийся анти-CSF1R антителом, такой как малая молекула, например, JNJ-40346527 (в настоящее время называемая PRV-6527), например, ингибитор тирозинкиназной активности CSF-1R, или другого действия.

Настоящее изобретение также относится к способу определения чувствительности субъекта, больного раком, к лечению комбинацией анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем способ включает определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена до и после введения субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем по меньшей мере один маркерный ген содержит одно или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. В некоторых вариантах осуществления увеличение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена указывает на чувствительность. В любом из указанных выше способов, по меньшей мере, один маркерный ген содержит: (а) по меньшей мере один провоспалительный маркерный ген, содержащий: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1 и TNF, (b) по меньшей мере один В-клеточный маркер, содержащий: CD72, CD79A, CD79B, MS4A1 и TNFRSF17, (c) по меньшей мере один маркер CD8 Т-клеток, содержащий: CD3D, CD8A и CD8B, (d) по меньшей мере один маркер эффекторных цитотоксических Т-клеток, содержащий: GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7 и PRF1; и/или (e) по меньшей мере один маркер рецептора эффекторных Т-клеток, содержащий: BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. Любой из вышеуказанных способов может дополнительно включать измерение уровня экспрессии одного или более из: CSF1R, CSF-1 и IL-34, причем увеличение уровней экспрессии CSF-1 и IL-34 после введения указывает на то, что субъект является чувствительным к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом, в то время как уменьшение уровня экспрессии CSF1R указывает на то, что субъект не является чувствительным к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. Изобретение также относится к способам определения чувствительности субъекта, больного раком, к лечению комбинацией анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем способ включает определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена до и после введения субъекту по меньшей мере одной дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем по меньшей мере один маркерный ген содержит один или оба из: CSF-1 и IL-34, причем увеличение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена после введения указывает на то, что субъект является чувствительным к лечению комбинацией анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение уровня экспрессии одного или более противовоспалительных маркеров, содержащих: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9 и TGFB1. В некоторых вариантах осуществления уровни этих маркеров не изменяются или не увеличиваются у субъектов, чувствительных к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. В некоторых вариантах осуществления между определениями уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена субъекту вводят одну или две дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение уровня экспрессии одного или более противовоспалительных маркеров, содержащих: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9 и TGFB1. В некоторых вариантах осуществления уровни этих маркеров не изменяются или не увеличиваются у субъектов, чувствительных к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. В любом из вышеуказанных способов уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена может представлять собой уровень экспрессии РНК, например, измеренный с помощью транскриптомного анализа или методом ГЦП с обратной транскриптазой. В любом из указанных выше способов уровень экспрессии может быть измерен, например, в опухолевых клетках, т.е. в клетках из образца опухоли, такого как образец биопсии. В любом из указанных выше способов может быть определено, что рак является MSS, и/или что рак имеет

TMB менее 20 мутаций, менее 15 мутаций или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью омошью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что (i) рак является MSS, и/или что (ii) он имеет TMB менее 20 мутаций, менее 15 мутаций или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, и/или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 15 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, и/или менее 300 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, и/или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF-1R антитело представляет собой эмактузумаб (RG7155), AMG 820 или SNDX 6352 (UCB 6352). В некоторых вариантах осуществления вместо анти-CSF1R антитела используют ингибитор, не являющийся анти-CSF-1R антителом, такой как малая молекула, например, JNJ-40346527 (в настоящее время называемая PRV-6527), например, ингибитор тирозинкиназной активности CSF-1R, или другого действия.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых таких вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после введения по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб, и анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, причем кабирализумаб вводят в дозе 4 мг/кг один раз каждые две недели, причем ниволумаб вводят в дозе 3 мг/кг один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичников, рак почки, злокачественную глиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN).

#### **Краткое описание чертежей и дополнительных материалов**

На фиг. 1 представлено описание когорт, получающих лечение в экспериментах, проводимых в клинических испытаниях, описанных в примерах 3 и 4, включающих кабирализумаб (также называемый в настоящем описании FPA008 или HuAb1) и ниволумаб.

На фиг. 2 показаны критерии эскалации дозы в экспериментах клинических испытаний, описанных в примерах 3 и 4.

На фиг. 3А показан уровень неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в периферической крови после введения первой дозы либо кабирализумаба ("кабира"), либо комбинации кабирализумаба и ниволумаба ("кабира" и "НИВО"). Значение "n" представляет собой количество пациентов, получающих каждую дозу кабирализумаба или комбинацию. Самая высокая пунктирная линия на графике с левой стороны соответствует данным, полученным для Кабира 1 мг/кг+НИВО, вторая пунктирная линия соответствует данным, полученным для Кабира 2 мг/кг+НИВО, и третья сверху сплошная линия соответствует данным, полученным для Кабира 2 мг/кг. Остальные линии в целом совпадают на графике. На фиг. 3В

показан уровень CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в периферической крови, полученный на этапе применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции у 173 больных раком после первой дозы 4 мг/кг кабирализумаба каждые 2 недели (Q2W), причем пациенты были разделены на две группы: имеющие "рак поджелудочной железы" и "другой вид рака". Уровни CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в периферической крови в двух группах пациентов в целом совпадают, причем линия "другой вид рака" расположена ниже линии "рак поджелудочной железы" в день 0 и находится выше в день 14.

На фиг. 4 показана лепестковая диаграмма чувствительности пациентов с раком поджелудочной железы к комбинации 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба каждые две недели. 3 нижние линии соответствуют пациентам с подтвержденным частичным ответом. Видно, что опухолевая масса у этих 3 пациентов уменьшается по меньшей мере на 30% за 50-100 дней после начала лечения. Линия, расположенная над этими 3 линиями, соответствует пациенту с прогрессирующим заболеванием после лечения; следующая расположенная выше линия соответствует пациенту со стабильным течением заболеванием, и линии, расположенные выше нулевой отметки на графике, соответствуют пациентам, имеющим прогрессирующее заболевание, за исключением одного со стабильным течением заболевания.

На фиг. 5 показана сканограмма печени пациента, у которого рак поджелудочной железы метастазировал в печень, с изображениями, сделанными после лечения 4 разными режимами химиотерапии, но до лечения комбинацией 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба каждые две недели (исходный уровень; октябрь 2016 г.) и после лечения комбинацией кабирализумаб/ниволумаб (-75%; июнь 2017 г.). На сканограммах видно уменьшение опухолевой массы на 75%, измеренное как уменьшение размера метастаза в печени диаметром 36 мм.

На фиг. 6А и В показана диаграмма когорт пациентов в исследовании на фазе Ia/Ib монотерапии кабирализумабом (фиг. 6А) и кабирализумабом в комбинации с ниволумабом (фиг. 6В) для пациентов с запущенными солидными опухолями. Исследование по оценке лечения комбинацией препаратов начинали после признания того, что соответствующие дозы монотерапии являются переносимыми. Сокращения: в/в=внутривенно; NSCLC=немелкоклеточный рак легкого; Q2W=каждые 2 недели; RCC=почечно-клеточный рак; SCCHN=плоскоклеточный рак головы и шеи.

На фиг. 7 показана мутационная нагрузка опухоли (TMB), определенная секвенированием ПНК (соответствует значениям TMB, полученным Foundation Medicine, Inc. Тест Foundation One® CDx представлен в том виде, как он описан в настоящей заявке), у пациентов, получающих кабирализумаб плюс ниволумаб, сгруппированных по типу опухоли. На графике показано количество миссенс-мутаций как для отдельных пациентов (серые точки), так и для пациентов по каждой группе опухолей. Левая стрелка - пороговая линия, соответствующая 200 суммарным миссенс-мутациям, определенным с помощью WES, что соответствует TMB, равному 10 миссенс-мутациям на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, использованного в клиническом исследовании CM026. (см. Szustakowski et al. Presented at the AACR2018 Annual Meeting; April 14-18, 2018; Chicago. Abstract 5528). NSCLCn обозначает NSCLC, наивный по отношению к PD-1, тогда как NSCLCg обозначает NSCLC с de novo или приобретенной резистентностью.

На фиг. 8 показано, что дозозависимые изменения уровня CSF-1 и неклассических моноцитов в периферической крови наблюдали для кабирализумаба в дозе >4 мг/кг и ниволумаба. На фиг. 8А показана концентрация CSF-1 в нг/мл в периферической крови через 0-30 дней после начала лечения 1, 2, 4 или 6 мг/кг кабирализумаба плюс 3 мг/кг ниволумаба Q2W, согласно которой у пациентов, получавших кабирализумаб в дозах >4 мг/кг+ниволумаб 3 мг/кг Q2W, уровень CSF-1 увеличен. На фиг. 8В показана концентрация неклассических (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) моноцитов в периферической крови через 0-30 дней после начала лечения 1, 2, 4 или 6 мг/кг кабирализумаба плюс 3 мг/кг ниволумаба Q2W, указывающая на длительное истощение неклассических моноцитов у пациентов, получавших кабирализумаб в дозах ≥4 мг/кг+ниволумаб 3 мг/кг Q2W.

На фиг. 9 показано, что изменения уровней CSF-1 и неклассических моноцитов в периферической крови, зависящие от графика введения, имели оптимальную кинетику при режиме Q2W. На фиг. 9А показана концентрация CSF-1, тогда как на фиг. 9В показана концентрация неклассических моноцитов, в зависимости от графика дозирования, Q2W или Q3W, комбинации кабирализумаба с ниволумабом. На фиг. 9А видно, что результаты, полученные для CSF-1, являются одинаковыми как для режима дозирования Q2W, так и для режима дозирования каждые 3 недели (Q3W), за исключением 1 пациента с графиком Q3W, у которого отсутствует увеличение уровня CSF-1. На фиг. 9В показано, что уровень неклассических моноцитов постоянно снижается при режиме дозирования Q2W, в то время как при режиме дозирования Q3W уровень неклассических моноцитов подвержен изменениям.

На фиг. 10 показано, что экспрессия лигандов CSF-1R и провоспалительных генов увеличилась в опухолях респондеров (пациентов, ответивших на терапию), но не у нереспондеров (пациентов, не ответивших на терапию). На фиг. 10А и 10В показаны графики уровней экспрессии различных маркеров на исходном уровне до лечения (светлое затенение) и через 4 недели лечения (темное затенение) у респондеров (фиг. 10А) и нереспондеров (фиг. 10В), принимавших кабирализумаб плюс ниволумаб. На фиг. 10А показано значительное увеличение уровней экспрессии лигандов CSF-1R и провоспалительных мар-

кером, наблюдаемое у пациентов с ответом на лечение кабирализумабом+ниволумабом. На фиг. 10В показано, что снижение CSF1R было единственным значительным изменением, наблюдаемым у пациентов без ответа на лечение. FPKM=фрагменты на килобазу транскрипта на миллион картированных считываний. Анализ до и во время лечения включает 133 образца до лечения и 55 образцов, полученных во время лечения. Стрелки обозначают статистически значимые изменения, определенные с помощью пакета программ DSeq2 для критериев R в пределах от >2-кратного изменения до <0,05 FDR.

На фиг. 11 показано, что экспрессия генов, ассоциированных с В-клетками, CD8<sup>+</sup> Т-клетками и активацией CD8<sup>+</sup> Т-клеток, увеличилась в опухолях у респондеров, но не у нереспондеров. На фиг. 11А и 11В показаны графики уровней экспрессии различных дополнительных маркеров на исходном уровне до лечения (светлое затенение) и через 4 недели лечения (темное затенение) у респондеров (фиг. 11А) и нереспондеров (фиг. 11В), принимавших кабирализумаб плюс ниволумаб. На фиг. 11А показано, что значительное увеличение экспрессии генов, ассоциированных с сигналами CD8<sup>+</sup> Т-клеток и ингибирующих рецепторов цитолитических CD8<sup>+</sup> Т-клеток, наблюдалось у пациентов с ответом на комбинацию. На фиг. 11В показано, что у респондеров не наблюдалось никаких существенных изменений. FPKM=фрагменты на килобазу транскрипта на миллион картированных считываний. Анализ до и во время лечения включает 133 образца до лечения и 55 образцов, полученных во время лечения. Стрелки обозначают статистически значимые изменения, определенные с помощью пакета программ DSeq2 для критериев R в пределах от >2-кратного изменения до <0,05 FDR.

На фиг. 12 показано, что уровни CSF1R и M2 макрофагов уменьшились в опухолях пациентов, получавших кабирализумаб и ниволумаб. В частности, CSF1R и CD163, которые являются маркерами макрофагов M2, продемонстрировали выраженное снижение от исходного уровня на 28-й день лечения, как показано на левой и центральной панелях графика. CD68, который является маркером макрофагов M1 и M2, уменьшился в меньшей степени. На графике "n" соответствует количеству протестированных образцов пациентов. На графике не показано увеличение уровней маркеров выше 200%. Увеличение уровня CSF1R более 200% наблюдалось у 5 пациентов, увеличение уровня CD163 >200% наблюдалось у 7 пациентов, и увеличения уровня CD68 >200% наблюдалось у 6 пациентов.

На фиг. 13 показано, что уровни эффекторных CD8<sup>+</sup> Т-клеток увеличились в опухолях пациентов, получавших лечение кабирализумабом и ниволумабом. На графике показан процент изменения по сравнению с исходным уровнем для 52 пациентов.

На фиг. 14 показаны изображения легких пациента с MSS раком поджелудочной железы, у которого ранее проведенное лечение не дало никаких улучшений, как до лечения комбинацией кабирализумаба и ниволумаба (февраль 2017 года; поражения, отмеченные белыми стрелками на изображении), так и после нескольких месяцев лечения указанной комбинацией (июль 2017 года). Изображения демонстрируют в легких продолжительный ответ на лечение. Пациентом является 63-летний мужчина, который получил предшествующее лечение 4 режимами химиотерапии (адьювант FOLFIRINOX, FOLFIRINOX, капецитабин, гемцитабин плюс наб-паклитаксел). У пациента наблюдается частичный ответ с наилучшим изменением опухолевой массы -50%. Уровни CA19-9 снизились на 96%. По состоянию на ноябрь 2017 года у пациента все еще наблюдалась реакция на лечение.

#### **Подробное описание изобретения**

Ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) участвуют в патогенезе многих видов рака и коррелируют с плохим прогнозом. Ингибирование CSF1R может снижать уровень иммуносупрессивных TAM в мышинной модели и опухолях человека. См., например, Ries et al., 2014, *Cancer Cell*, 25:846-859; Ryontech et al., 2013, *Nature Med.*, 19:1264-1272; и Zhu et al., 2014, *Cancer Res.*, 74:5057-5069. Низкомолекулярное ингибирование CSF1R синергично с блокадой иммунных контрольных точек в модели опухоли поджелудочной железы. См. Zhu et al., 2014, *Cancer Res.*, 74:5057-5069. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, настоящее изобретение направлено на предоставление способов лечения опухолей, которые могут иметь как TAM, экспрессирующие CSF1R, так и Т-клетки, экспрессирующие PD-1, например CD8<sup>+</sup> Т-клетки, и которые будут чувствительными к комбинированной терапии анти-CSF1R антителом и ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых случаях опухоли, которые имеют как TAM, экспрессирующие CSF1R, так и Т-клетки, экспрессирующие PD-1, например CD8<sup>+</sup> Т-клетки, могут быть устойчивыми к монотерапии PD-1/PD-L1, но должны быть чувствительными к комбинированной терапии. Например, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, опухоли, которые имеют высокий уровень TAM, экспрессирующих CSF1R и в которых происходит подавление Т-клеток, экспрессирующих PD-1, например CD8<sup>+</sup> Т-клеток, могут быть чувствительными к комбинированной терапии, например потому что ингибирование TAM анти-CSF1R антителом может привести к резкому увеличению активности Т-клеток, экспрессирующих PD-1, например CD8<sup>+</sup> Т-клеток, делая опухоль чувствительной к ингибитору PD-1/PD-L1. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам лечения рака, включающим введение анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела в конкретном режиме дозирования, определенном в результате клинического испытания на фазе Ia/b.

Определения.

Если не указано иное, научные и технические термины, используемые в контексте настоящего изобретения, должны иметь значения, которые обычно понимают специалисты в данной области техники.

Кроме того, если из контекста не следует иное, термины в единственном числе включают множественное число, а термины во множественном числе включают единственное число.

В данной области известны методы, используемые применительно к рекомбинантной ДНК, синтезу олигонуклеотидов, культурам тканей и трансформации (например, электропорация, липофекция), ферментативным реакциям, и методы очистки. Многие такие методы и процедуры описаны, среди прочего, например, в Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). Кроме того, в данной области техники также известны различные способы химического синтеза, химического анализа, получения и доставки фармацевтического препарата и лечения пациентов.

В настоящей заявке использование союза "или" означает "и/или", если не указано иное. В контексте нескольких зависимых пунктов формулы изобретения использование "или" относится к более чем одному предшествующему независимому или зависимому пункту формулы изобретения только в качестве альтернативы. Кроме того, такие термины, как "элемент" или "компонент", охватывают как элементы, так и компоненты, содержащие одну единицу, и элементы, и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если специально не указано иное.

В контексте настоящего описания, любой диапазон концентрации, процентный диапазон, диапазон отношения или целочисленный диапазон следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, его доли (например, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано иное.

Единицы, префиксы и символы обозначены в форме Systeme International de Unites (SI), принятой для них. Числовые диапазоны ограничены числами, определяющими диапазон. Заголовки, представленные в настоящем описании, не являются ограничениями различных аспектов раскрытия, которые могут быть получены со ссылкой на описание в целом. Вместо этого заголовки разделов, используемые в настоящем описании, используются только для организационных целей.

Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на полное описание заявки.

Все ссылки, цитируемые в настоящем описании, включая заявки на патент и публикации, включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте в любых целях.

В контексте настоящего описания, приведенные ниже термины, если не указано иное, следует понимать в указанных ниже значениях: "Введение" относится к физическому введению субъекту композиции, содержащей терапевтический агент, с помощью любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Пути введения анти-PD-1 Ab и/или анти-PD-L1 Ab и анти-CSF-1R антител включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза "парентеральное введение" в контексте настоящего описания означает режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриносовую, интракапсулярную, интраорбитальную, интрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратеральную инъекции и инфузии, а также электропорацию *in vivo*. Непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например пероральный, интраназальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или местный. Введение также может быть осуществляться, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов времени.

Термины "рецептор колониестимулирующего фактора 1" и "CSF1R" или "CSF-1R" в контексте настоящего описания относятся к полноразмерному CSF1R человека, который включает N-концевой ECD, трансмембранный домен и внутриклеточный домен тирозинкиназы, с N-концевой лидерной последовательностью или без нее, если только она в явном виде не выражена иначе (например, "мышинный CSF1R" или "CSF1R ECD" и т.д.). В некоторых вариантах осуществления CSF1R имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 (зрелая, без сигнальной последовательности) или SEQ ID NO: 2 (предшественник с сигнальной последовательностью).

"Антитело, которое связывается с CSF1R" или "анти-CSF1R антитело", в контексте настоящего описания, представляет собой антитело, которое связывается с CSF1R и которое может блокировать связывание CSF1R с одним или обоими его лигандами CSF-1 и IL-34.

Термины "белок 1 запрограммированной смерти клетки" и "PD-1" относятся к полноразмерному белку PD-1 человека, если не указано иное (например, "мышинный PD-1" и т.п.). PD-1 экспрессируется преимущественно на заранее активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Полная последовательность PD-1 находится в GenBank под номером U64863. В некоторых вариантах осуществления PD-1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 (предшественник с сигнальной последовательностью) или SEQ ID NO: 20 (зрелый, без сигнальной последовательности).

"Лиганд 1 запрограммированной смерти клетки" и "PD-L1" (также известный как B7 гомолог-1; B7-H1 или CD274) и "лиганд 2 запрограммированной смерти клетки" и "PD-L2" (также известный как B7-

DC или CD273) представляют собой два расположенных на клеточной поверхности гликопротеиновых лиганда PD-1, которые подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Эти термины относятся к полноразмерному человеческому PD-L1 и человеческому PD-L2, если специально не указано иное. Полная последовательность PD-L1 доступна в GenBank под номером Q9NZQ7. В некоторых вариантах осуществления PD-L1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 (предшественник, с сигнальной последовательностью) или SEQ ID NO: 22 (зрелая, без сигнальной последовательности).

"Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4" и "CTLA-4" представляет собой иммуноингибирующий рецептор, принадлежащий к семейству CD28. Эти термины относятся к полноразмерному человеческому белку, если специально не указано иное. CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, CD80 и CD86 (также называемыми B7-1 и B7-2, соответственно). Полная последовательность CTLA-4 находится в доступе в GenBank под номером AAB59385.

Термин "ингибитор PD-1/PD-L1" относится к фрагменту, который нарушает сигнальный путь PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор подавляет сигнальный путь PD-1/PD-L1 путем связывания с PD-1 и/или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор также связывается с PD-L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1/PD-L1 блокирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. Таким ингибитором может быть, например, антитело, слитый белок или низкомолекулярный ингибитор сигнального пути PD-1/PD-L1.

Термин "антитело, которое ингибирует PD-1" или "анти-PD-1 антитело" в контексте настоящего описания относится к антителу, которое ингибирует передачу сигналов PD-1 и/или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует связывание PD-1 с PD-1 и блокирует связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует связывание PD-1 с PD-L1 и блокирует связывание PD-1 с PD-L1.

Термин "PD-L1-положительный", используемый в контексте настоящего описания, может быть взаимозаменяемо использован с "экспрессией PD-L1 по меньшей мере примерно 5%". Экспрессия PD-L1 может быть измерена любыми способами, известными в данной области. В некоторых вариантах осуществления экспрессию PD-L1 измеряют с помощью автоматизированного ИНС. Таким образом, PD-L1-положительная опухоль может содержать по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10% или по меньшей мере примерно 20% опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, измеренных с помощью автоматизированной ИНС. В некоторых вариантах осуществления "PD-L1-положительный" означает, что на поверхности клеток имеется по меньшей мере 100 клеток, которые экспрессируют PD-L1.

Термин "PD-L2-положительный" в контексте настоящего описания может использоваться взаимозаменяемо с "экспрессией PD-L2 по меньшей мере примерно 5%". Экспрессия PD-L2 может быть измерена любыми способами, известными в данной области. В некоторых вариантах осуществления экспрессию PD-L2 измеряют с помощью автоматизированного ИНС. Таким образом, PD-L2-положительная опухоль может содержать по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10% или по меньшей мере примерно 20% опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L2, измеренных с помощью автоматизированной ИНС. В некоторых вариантах осуществления "PD-L2-положительный" означает, что существует по меньшей мере 100 клеток, которые экспрессируют PD-L2 на поверхности клеток.

Термин "блокирует связывание" лиганда, такого как CSF1 и/или IL-34, и его грамматические варианты, используемый в отношении анти-CSF1R антител, означает способность ингибировать взаимодействие между CSF1R и CSF1R-лигандом, таким как CSF1 и/или IL-34. Такое ингибирование может происходить с помощью любого механизма, включая непосредственное противодействие связыванию лиганда, например, за счет перекрытия сайтов связывания на CSF1R и/или конформационных изменений в CSF1R, вызванных антителом, которые изменяют сродство к лиганду, и т.д. Антитела и фрагменты антител, упоминаемые как "функциональные", характеризуются наличием таких свойств. Используемые в настоящем описании термины "CSF1" и "IL-34" относятся к полноразмерным белкам человека, если в явном виде не указано иное.

Термин "блокирует связывание" лиганда, такого как PD-L1, и его грамматические варианты, используемый в отношении анти-PD-1 антител, означает способность ингибировать взаимодействие между PD-1 и лигандом PD-1, таким как PD-L1. Такое ингибирование может происходить с помощью любого механизма, включая непосредственное противодействие связыванию лиганда, например, за счет перекрывания сайтов связывания на PD-1 и/или конформационных изменений в PD-1, вызванных антителом, которые изменяют сродство к лиганду, и т.д. Антитела и фрагменты антител, упоминаемые как "функциональные", характеризуются наличием таких свойств. Используемый в настоящем описании термин "PD-L1" относится к полноразмерному белку человека, если в явном виде не указано иное.

В контексте настоящего описания термин "антитело" (сокращенно "Ab") относится к молекуле, содержащей по меньшей мере определяющую комплементарность область (CDR) 1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и по меньшей мере CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем эта молекула способна связываться с антигеном. Термин антитело включает, без ограничения, фрагменты, которые способны связывать антиген, такие как Fv, одноцепочечный Fv(scFv), Fab, Fab' и (Fab')<sub>2</sub>. Термин также охватывает молекулы с

тяжелыми и/или легкими полноразмерными цепями. Термин антитело также включает, без ограничения, химерные антитела, гуманизированные антитела и антитела различных видов, таких как мышь, человек, яванский макак и т.д.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи, и по меньшей мере одну легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи и по меньшей мере часть константной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит две тяжелые цепи, причем каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи, и две легкие цепи, причем каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и по меньшей мере часть константной области легкой цепи. В контексте настоящего описания считается, что одноцепочечный Fv (scFv) или любое другое антитело, которое содержит, например, одну полипептидную цепь, включающую все шесть CDR (три CDR тяжелой цепи и три CDR легкой цепи), имеет тяжелую цепь и легкую цепь. В некоторых таких вариантах осуществления тяжелая цепь представляет собой область антитела, которая содержит три CDR тяжелой цепи, а легкая цепь представляет собой область антитела, которая содержит три CDR легкой цепи.

Термин "переменная область тяжелой цепи" в контексте настоящего описания относится к области, содержащей CDR1 тяжелой цепи, каркас (FR)2, CDR2, FR3 и CDR3. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи также содержит по меньшей мере часть FR1 и/или по меньшей мере часть FR4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 тяжелой цепи соответствует остаткам с 26 по 35 по Кабат; CDR2 тяжелой цепи соответствует остаткам с 50 по 65 по Кабат; и CDR3 тяжелой цепи соответствует остаткам с 95 по 102 по Кабат. См., например, *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.); и фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления CDR1 тяжелой цепи соответствует остаткам с 31 по 35 по Кабат; CDR2 тяжелой цепи соответствует остаткам с 50 по 65 по Кабат; и CDR3 тяжелой цепи соответствует остаткам с 95 по 102 по Кабат. См. там же.

В контексте настоящего описания термин "константная область тяжелой цепи" относится к области, содержащей по меньшей мере три константных домена тяжелой цепи, CH1, CH2 и CH3. Неограничивающие примеры константных областей тяжелой цепи включают  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\alpha$ . Неограничивающие примеры константных областей тяжелой цепи также включают  $\epsilon$  и  $\mu$ . Каждая константная область тяжелой цепи соответствует изотипу антитела. Например, антитело, содержащее константную область  $\gamma$ , представляет собой антитело IgG, антитело, содержащее константную область  $\delta$ , представляет собой антитело IgD, а антитело, содержащее константную область  $\alpha$ , представляет собой антитело IgA. Кроме того, антитело, содержащее константную область  $\mu$ , представляет собой антитело IgM, а антитело, содержащее константную область  $\epsilon$ , представляет собой антитело IgE. Определенные изотипы могут быть далее подразделены на подклассы. Например, антитела IgG включают, без ограничения, антитела IgG1 (содержащие константную область  $\gamma$ 1), IgG2 (содержащие константную область  $\gamma$ 2), IgG3 (содержащие константную область  $\gamma$ 3) и IgG4 (содержащие константную область  $\gamma$ 4); антитела IgA включают, без ограничения, антитела IgA1 (содержащие константную область  $\alpha$ 1) и антитела IgA2 (содержащие константную область  $\alpha$ 2); и антитела IgM включают, без ограничения, IgM1 и IgM2.

В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит одну или более мутаций (или замен), добавлений или делеций, которые наделяют антитело нужной характеристикой. Неограничивающим примером мутации является мутация S241P в шарнирной области IgG4 (между константными доменами CH1 и CH2), которая приводит к изменению мотива CGCP в IgG4 на CPPCP, аналогичный соответствующему мотиву в IgG1. Эта мутация в некоторых вариантах осуществления приводит к получению более стабильного антитела IgG4. См., например, Angal et al., *Mol. Immunol.* 30:105-108 (1993); Bloom et al., *Prot. Sci.* 6:407-415 (1997); Schuurman et al., *Mol. Immunol.* 38:1-8 (2001).

В контексте настоящего описания термин "тяжелая цепь" (сокращенно HC) относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере переменную область тяжелой цепи, с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи. Используемый в настоящем описании термин "полноразмерная тяжелая цепь" относится к полипептиду, содержащему переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, с лидерной последовательностью или без нее.

Термин "переменная область легкой цепи" в контексте настоящего описания относится к области, содержащей CDR1 легкой цепи, каркас (FR)2, CDR2, FR3 и CDR3. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи также содержит FR1 и/или FR4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 легкой цепи соответствует остаткам с 24 по 34 по Кабат; CDR2 легкой цепи соответствует остаткам с 50 по 56 по Кабат; и CDR3 легкой цепи соответствует остаткам с 89 по 97 по Кабат. См., например, *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 and 1991, NIH, Bethesda, Md.).

В контексте настоящего описания термин "константная область легкой цепи" относится к области,

содержащей константный домен легкой цепи, CL. Неограничивающие примеры константных областей легкой цепи включают  $\lambda$  и  $\kappa$ .

В контексте настоящего описания термин "легкая цепь" (сокращенно LC) относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область легкой цепи, с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит по меньшей мере часть константной области легкой цепи. Используемый в настоящем описании термин "полноразмерная легкая цепь" относится к полипептиду, содержащему вариабельную область легкой цепи и константную область легкой цепи, с лидерной последовательностью или без нее.

"Химерное антитело" в контексте настоящего описания относится к антителу, содержащему по меньшей мере одну вариабельную область от первого вида (такого как мышь, крыса, яванский макак (*супомолгус*) и т.д.) и по меньшей мере одну константную область от второго вида (такого как человек, яванский макак и т.д.). В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну мышиную вариабельную область и по меньшей мере одну человеческую константную область. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную область яванского макака и по меньшей мере одну человеческую константную область. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну крысиную вариабельную область и по меньшей мере одну мышиную константную область. В некоторых вариантах осуществления все вариабельные области химерного антитела относятся к первому виду, а все константные области химерного антитела относятся ко второму виду.

Термин "гуманизированное антитело" в контексте настоящего описания относится к антителу, в котором по меньшей мере одна аминокислота в каркасной области нечеловеческой вариабельной области заменена соответствующей аминокислотой из человеческой вариабельной области. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере одну человеческую константную область или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело представляет собой Fab, scFv, (Fab')<sub>2</sub> и т.д.

"CDR-привитое антитело" в контексте настоящего описания относится к гуманизированному антителу, в котором определяющие комплементарность области (CDR) первого (не принадлежащего человеку) вида привиты на каркасные области (FR) второго (принадлежащего человеку) вида.

Термин "человеческое антитело" в контексте настоящего описания относится к антителам, продуцируемым у людей, антителам, продуцируемым у животных, не являющихся человеком, которые содержат гены человеческого иммуноглобулина, таким как XenoMouse®, и антителам, выбранным с помощью методов *in vitro*, таких как фаговый дисплей, где репертуар антител основан на последовательностях человеческого иммуноглобулина.

Термин "лидерная последовательность" относится к последовательности аминокислотных остатков, расположенных на N-конце полипептида, которая обеспечивает секрецию полипептида из клетки млекопитающего. Лидерная последовательность может отщепляться при экспорте полипептида из клетки млекопитающего с образованием зрелого белка. Лидерные последовательности могут быть природными или синтетическими, и они могут быть гетерологичными или гомологичными белку, к которому их присоединяют. Примеры лидерных последовательностей включают, без ограничения, лидерные последовательности антител, такие как, например, аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, которые соответствуют человеческим лидерным последовательностям легкой и тяжелой цепей, соответственно. Неограничивающие примеры лидерных последовательностей также включают лидерные последовательности из гетерологичных белков. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет лидерной последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность, которая может быть выбрана из лидерных последовательностей нативных антител и гетерологичных лидерных последовательностей.

Термин "выделенный" в контексте настоящего описания относится к молекуле, которая отделена по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми она обычно встречается в природе. Например, полипептид называется "выделенным", когда он отделен по меньшей мере от некоторых компонентов клетки, в которой он был продуцирован. Когда полипептид секретируется клеткой после экспрессии, физическое отделение супернатанта, содержащего полипептид, от клетки, которая его продуцирует, считается "выделением" полипептида. Аналогично, полинуклеотид называют "выделенным", когда он не является частью более крупного полинуклеотида (такого как, например, геномная ДНК или митохондриальная ДНК, в случае ДНК-полинуклеотида), в котором он обычно находится в природе, или когда он отделен по меньшей мере от некоторых компонентов клетки, в которой был продуцирован, например, в случае РНК-полинуклеотида. Таким образом, ДНК-полинуклеотид, который содержится в векторе внутри клетки-хозяина, может называться "выделенным", если в природе этот полинуклеотид не находится в этом векторе.

Термин "повышенный уровень" означает более высокий уровень белка в конкретной ткани субъекта по сравнению с той же тканью в контроле, например, у индивидуума или индивидуумов, которые не страдают от рака или другого состояния, описанного в настоящей заявке. Повышенный уровень может



быть результатом любого механизма, такого как повышенная экспрессия, повышенная стабильность, пониженная деградация, повышенная секреция, пониженный клиренс белка и т.д.

Термин "уменьшить" или "уменьшает" означает снижение уровня белка в конкретной ткани субъекта по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах осуществления агент, такой как антитело, которое связывается с CSF1R, или ингибитор PD-1/PD-L1, снижает уровень белка в конкретной ткани субъекта по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85% или по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления уровень белка снижается относительно уровня белка до взаимодействия с агентом, таким как антитело, которое связывается с CSF1R, или ингибитор PD-1/PD-L1.

Термин "резистентный", когда используется в контексте устойчивости к терапевтическому агенту, означает пониженный ответ или отсутствие ответа на стандартную дозу терапевтического агента по сравнению с ответом у этого субъекта на стандартную дозу терапевтического агента, наблюдаемым в прошлом, или относительно ожидаемого ответа у аналогичного субъекта со сходным расстройством на стандартную дозу терапевтического агента. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъект может быть резистентным к терапевтическому агенту несмотря на то, что ранее он не получал этот терапевтический агент, или у субъекта может развиться устойчивость к терапевтическому агенту после того, как у него наблюдался ответ на этот агент в одном или более предыдущих случаях.

Термины "субъект" и "пациент" используются в настоящем описании взаимозаменяемо для обозначения человека.

Термин "образец" в контексте настоящего описания относится к композиции, которая получена или происходит от субъекта, который содержит клеточный и/или другой молекулярный объект, подлежащий характеристике, количественному определению и/или идентификации, например, на основе физических, биохимических, химических и/или физиологических характеристик. Примером образца является образец ткани.

Термин "образец ткани" относится к совокупности сходных клеток, полученных из ткани субъекта. Источником образца ткани может быть твердая ткань, например, образец или биопсия, или аспират свежего, замороженного и/или консервированного органа или ткани; кровь или любые составляющие крови; телесные жидкости, такие как спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, брюшная жидкость, синовиальная жидкость или интерстициальная жидкость; клетки, полученные в любое время в период беременности или развития субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец биопсии синовиальной ткани и/или образец синовиальной жидкости. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец синовиальной жидкости. Образец ткани также может представлять собой первичные или культивированные клетки или клеточные линии. Необязательно, образец ткани получают из пораженной ткани/органа. Образец ткани может содержать соединения, которые в природе не находятся в смеси с тканью, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксаторы, питательные вещества, антибиотики или тому подобное. Термин "контрольный образец" или "контрольная ткань" в контексте настоящего описания относится к образцу, клетке или ткани, полученной из источника, который как известно или предположительно, не связан с заболеванием субъекта, подлежащим лечению.

Для целей настоящего изобретения "срез" образца ткани означает часть или кусок образца ткани, такой как тонкий срез ткани или клеток, полученный из образца твердой ткани.

Используемый в настоящем описании термин "рак" означает группу клеток, которые демонстрируют аномально высокие уровни пролиферации и роста. Рак может быть доброкачественным (также называемым доброкачественной опухолью), предзлокачественным или злокачественным. Раковые клетки могут представлять собой клетки солидной злокачественной опухоли или лейкозные раковые клетки. Используемый в настоящем описании термин "рост рака" означает пролиферацию или рост клетки или клеток, которые составляют рак, что приводит к соответствующему увеличению размера или объема раковой опухоли.

Примеры рака включают, без ограничения, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз. Более конкретные неограничивающие примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак гипофиза, рак пищевода, астроцитому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого (включая плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого), аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или матки, рак слюнных желез, рак почки, почечно-клеточный рак, рак печени, рак простаты, рак влагалища, рак щитовидной железы, гепатокарциному, рак головного мозга, рак эндометрия, рак яичка, холангиокарциному, карциному желчного пузыря, рак желудка, меланому и различные виды рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи).

Термин "рецидивирующий рак" относится к раку, который появился вновь после предыдущего ре-

жима лечения, после которого в течение некоторого периода времени рак был недетектируемым.

Термин "прогрессирующий рак" представляет собой рак, который увеличился в размере или распространении опухоли с начала применения схемы лечения. В некоторых вариантах осуществления прогрессирующий рак представляет собой рак, размер которого увеличился или опухоль которого распространилась по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50% с начала применения схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак поджелудочной железы. "Рак поджелудочной железы" включает, например, аденокарциному протоков поджелудочной железы (PDAC), прогрессирующий рак поджелудочной железы, включая местно-распространенный рак поджелудочной, метастатический рак поджелудочной железы, например, такой как рак поджелудочной железы, метастазирующий в другие органы, такие как печень и/или легкие, и микросателлитно стабильный (MSS) рак поджелудочной железы.

Например, "противораковый агент" способствует регрессии рака у субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства стимулирует регрессию рака до момента его устранения. "Стимулирование регрессии рака" означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противораковым средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению нарушения или инвалидности из-за болезни. Кроме того, термины "эффективный" и "эффективность" в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности препарата стимулировать регрессию рака у пациента. Под физиологической безопасностью понимается уровень токсичности или других неблагоприятных физиологических воздействий на клеточном уровне, уровне органа и/или организма (побочные эффекты), возникающих в результате приема лекарственного средства.

Например, для лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоракового средства может ингибировать рост клеток, ингибировать рост опухоли или уменьшать размер опухоли или скорость роста опухоли по меньшей мере на примерно 5%, по меньшей мере на примерно 10%, по меньшей мере на примерно 15%, по меньшей мере на примерно 20%, по меньшей мере на примерно 25%, по меньшей мере на примерно 30%, по меньшей мере на примерно 40%, по меньшей мере на примерно 50%, по меньшей мере на примерно 60%, по меньшей мере на примерно 70% или по меньшей мере на примерно 80%, по меньшей мере на примерно 90%, по меньшей мере на примерно 95% или по меньшей мере на примерно 100% относительно субъектов, не получающих лечение, относительно исходного уровня или, в некоторых вариантах осуществления, относительно пациентов, которые получают стандартную терапию. В других вариантах осуществления изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение по меньшей мере примерно 20 дней, по меньшей мере примерно 40 дней или по меньшей мере примерно 60 дней. Несмотря на эти окончательные измерения терапевтической эффективности, при оценке иммунотерапевтических лекарственных средств также следует учитывать характер "иммунного" ответа.

Например, в случае лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоракового средства может ингибировать рост клеток или рост опухоли по меньшей мере на примерно 20%, по меньшей мере на примерно 30%, по меньшей мере на примерно 40%, по меньшей мере на примерно 50%, по меньшей мере на примерно 60%, по меньшей мере на примерно 70% или по меньшей мере на примерно 80% по сравнению с субъектами, не получающими лечение.

В других вариантах осуществления изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение по меньшей мере примерно 20 дней, по меньшей мере примерно 40 дней или по меньшей мере примерно 60 дней. Несмотря на эти окончательные измерения терапевтической эффективности, при оценке иммунотерапевтических лекарств также следует учитывать характер "иммунного" ответа.

Характер "иммунного" ответа относится к модели клинического ответа, часто наблюдаемого у больных раком, которых лечат иммунотерапевтическими агентами, вызывающими противоопухолевые эффекты путем индукции специфических для рака иммунных реакций или путем модификации нативных иммунных процессов. Этот тип ответа характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за начальным увеличением опухолевой массы или появлением новых поражений, которые при оценке традиционных химиотерапевтических агентов классифицировались бы как прогрессирование заболевания и были бы синонимичны неэффективности лекарственного средства. Соответственно, для правильной оценки иммунотерапевтических агентов может потребоваться длительный мониторинг воздействия этих агентов на целевое заболевание.

"Химиотерапевтический агент" представляет собой химическое соединение, пригодное для лечения рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают, без ограничения, алкилирующие агенты, такие как тиотепа и цитоксан (Cytoxan®) циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфид, импротульфид и пипосульфид; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендио-

фосфорамид и триметилоломеламин; ацетогенины (в частности, булатацин и булатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин I и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элейтеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урацил иприта; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энедииновые антибиотики (например, калихеамицин, в частности, калихеамицин гамма-11 и калихеамицин-омега-11 (см., например, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994))); динемидин, включая динемидин А; бисфосфоны, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностатина и родственных хромофоры хромопротеиновых энедииновых антибиотиков), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, Adriamycin® доксорубицин (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микрофенольная кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пуромицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналовые средства, такие как аминоклутетимид, митоган, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамидный гликозид; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майганзиноиды, такие как майганзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK® полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазононая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (в частности, токсин Т-2, верракурин А, риридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, Taxol® паклитаксел (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), препарат абраксен (AbraXane®), не содержащий кремофоров, нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином ((American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) и Taxotere® доксетаксел (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); хлоранбуцил; Gemzar® гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; Navelbine® винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутетин; кселода; ибандронат; иринотекан (Camptosar, СРТ-11) (включая схему лечения иринотеканом с 5-FU и лейковорином); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетиллорнитин (ДМФО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; комбретагестатин; лейковорин (LV); оксалиплатин, включая схему лечения оксалиплатином (FOLFOX); ингибиторы РКС-альфа, Raf, H-Ras, EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva®)) и VEGF-A, которые снижают пролиферацию клеток, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленного.

Другие неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают антигормональные агенты, которые действуют путем регуляции или ингибирования действия гормонов на рак, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая Nolvadex® тамоксифен), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FARESTON® торемифен; ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующую выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, Megase® мегестрола ацетат, Aromasin® экземестан, форместан, фадрозол, Rivoris® ворозол; Femara® летрозол и Arimidex® анастрозол; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (1,3-диоксолановый аналог нуклеозида цитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в пролиферации aberrantных клеток, такие как, например, РКС-альфа, Ralf и H-Ras; рибозимы, такие как ингибитор экспрессии VEGF (например, Angiozyme® рибозим) и ингибитор экспрессии HER2; вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, вакцина Allovectin®, вакцина Leuvectin® и вакцина Vaxid®; Proleukin® rIL-2; Lurtotecan® ингибитор топоизомеразы I; Abarelix® gmRH; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого

го из вышеперечисленного.

"Антиангиогенный агент" или "ингибитор ангиогенеза" относится к низкомолекулярному веществу, полинуклеотиду (включая, например, ингибирующую РНК (РНКи или миРНК)), полипептид, выделенный белок, рекомбинантный белок, антитело или его конъюгаты или слитые белки, которые прямо или косвенно ингибируют ангиогенез, васкулогенез или нежелательную проницаемость сосудов. Следует понимать, что антиангиогенный агент включает агенты, которые связывают и блокируют ангиогенную активность ангиогенного фактора или его рецептора. Например, антиангиогенный агент представляет собой антитело или другой антагонист ангиогенного агента, например антитело к VEGF-A (например, бевацизумаб (Avastin®)) или рецептор VEGF-A (например, рецептора KDR или Flt-1 рецептора), ингибиторы анти-PDGFR, такие как Gleevec® (мезилат иматиниба), малые молекулы, которые блокируют передачу сигналов от рецептора VEGF (например, PTK787/ZK2284, SU6668, Sutent®/SU11248 (сунитиниба малат), AMG706 или агенты, которые описаны в, например, международной заявке на патент WO 2004/113304). Антиангиогенные агенты также включают нативные ингибиторы ангиогенеза, например ангиостатин, эндостатин и т.д. См., например, Klagsbrun and D'Amore (1991) *Annu. Rev. Physiol.* 53:217-39; Streit and Detmar (2003) *Oncogene* 22:3172-3179 (e.g., Table 3 listing anti-angiogenic therapy in malignant melanoma); Ferrara & Alitalo (1999) *Nature Medicine* 5(12): 1359-1364; Tonini et al. (2003) *Oncogene* 22:6549-6556 (например, в табл. 2 перечислены известные антиангиогенные факторы); и Sato (2003) *Int. J. Clin. Oncol.* 8:200-206 (например, в табл. 1 перечислены антиангиогенные агенты, используемые в клинических испытаниях).

В контексте настоящего описания термин "агент, ингибирующий рост" относится к соединению или композиции, которая ингибирует рост клетки (такой как клетка, экспрессирующая VEGF) либо *in vitro*, либо *in vivo*. Таким образом, агент, ингибирующий рост, может быть агентом, который в значительной степени приводит к уменьшению процента клеток (таких как клетки, экспрессирующие VEGF) в S-фазе. Примеры агентов, ингибирующих рост, включают, без ограничения, агенты, которые блокируют прогрессирование клеточного цикла (в месте, отличном от S-фазы), такие как агенты, которые индуцируют задержку клеток в G1 фазе и M-фазе клеточного цикла. Классические блокаторы M-фазы включают винку (винкристин и винбластин), таксаны и ингибиторы топоизомеразы II, такие как доксорубин, эпирубин, даунорубин, этопозид и блеомицин. Агенты, которые задерживают клетки в G1 фазе, также задерживают переход в S-фазу, например, ДНК-алкилирующие агенты, такие как тамоксифен, преднизон, дакарбазин, мехлоретамин, цисплатин, метотрексат, 5-фторурацил и ага-С. Дополнительную информацию можно найти в Mendelsohn and Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami et al. (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), например, на стр. 13. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) являются противораковыми лекарственными средствами, которые получают из тисового дерева. Доцетаксел (Taxotere®, Rhone-Poulenc Rorer), полученный из европейского тиса, является полусинтетическим аналогом паклитаксела (Taxol®, Bristol-Myers Squibb). Паклитаксел и доцетаксел способствуют сборке микротрубочек из димеров тубулина и стабилизируют микротрубочки, предотвращая деполимеризацию, что приводит к ингибированию митоза в клетках.

Термин "противоопухолевая композиция" относится к композиции, полезной для лечения рака, содержащей по меньшей мере один активный терапевтический агент. Примеры терапевтических агентов включают, без ограничения, например, химиотерапевтические агенты, агенты, ингибирующие рост, цитотоксические агенты, агенты, используемые в лучевой терапии, антиангиогенные агенты, противораковые иммунотерапевтические агенты, апоптотические агенты, антитубулиновые агенты и другие агенты для лечения рака, такие как анти-HER-2 антитела, анти-CD20 антитела, антагонист рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (например, ингибитор тирозинкиназы), ингибитор HER1/EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva®), ингибиторы фактора роста тромбоцитов (например, Gleevec® (мезилат иматиниба)), ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), интерфероны, ингибиторы CTLA-4 (например, анти-CTLA антитело, ипилимумаб (YERVOY®)), ингибиторы PD-1 (например, анти-PD-1 антитела, BMS-936558), ингибиторы PD-L1 (например, анти-PD-L1 антитела, MPDL3280A), ингибиторы PD-L2 (например, анти-PD-L2 антитела), ингибиторы TIM3 (например, анти-TIM3 антитела), цитокины, антагонисты (например, нейтрализующие антитела), которые связываются с одной или более из следующих мишеней: ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-бета, BlyS, APRIL, BCMA, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM3 или VEGF рецептором(ы), TRAIL/Аро и другие биологически активные и органические химические агенты и т.д. Их комбинации также включены в объем изобретения.

В контексте настоящего описания термин "FOLFOX" относится к режиму комбинированной химиотерапии с использованием 5-фторурацила (5-FU), лейковорина и оксалиплатина.

Агент "противодействует" активности фактора, когда он нейтрализует, блокирует, ингибирует, аннулирует, снижает и/или мешает активности фактора, включая его связывание с одним или более рецепторами, если фактор представляет собой лиганд.

"Лечение" в контексте настоящего описания относится к терапевтическому лечению, например, когда целью является любое замедление развития (облегчение) целевого патологического состояния или

расстройства, а также, например, когда целью является ингибирование рецидива состояния или расстройства. В некоторых вариантах осуществления термин "лечение" охватывает любое введение или применение терапевтического средства для лечения заболевания у пациента и включает ингибирование или замедление развития заболевания или прогрессирования заболевания; частичное или полное разрешение заболевания, например, путем регрессии или восстановления или регенерация утраченной, отсутствующей или дефектной функции; стимуляция неэффективного процесса; или приведение течения заболевания в состоянии плато с уменьшением тяжести. Термин "лечение" также включает уменьшение степени тяжести любого фенотипического признака и/или уменьшение частоты, степени или вероятности появления этого признака. Лица, нуждающиеся в лечении, включают тех, у кого уже имеется расстройство, а также тех, у кого имеется риск рецидива расстройства, или тех, у кого следует предотвратить появление рецидива или замедлить его.

Термин "до лечения" или "исходный уровень" в контексте настоящего описания относится к состоянию субъекта до введения конкретной терапии, например, до введения противоракового средства, например иммунотерапевтического средства, например анти-PD-1 Ab или его антигенсвязывающей части или анти-CSF1R Ab или его антигенсвязывающей части. "До лечения" может относиться к статусу субъекта, наивного в отношении лечения, или к субъекту, который ранее получил один или более курсов терапии. Соответственно, можно считать, что субъект находится в состоянии "до лечения", даже если субъект получал некоторую форму лечения или терапии в течение какого-то времени до получения настоящего лечения или терапии. Кроме того, "до лечения" может относиться к любому моменту времени, вплоть до момента начала проведения лечения. Например, "до лечения" может включать недели, дни, часы, минуты или секунды до начала лечения. В одном из конкретных вариантов осуществления образец, полученный на стадии "до лечения", может быть взят у субъекта непосредственно перед введением первой дозы лечения или терапии. "До лечения" и "исходный уровень" используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

В контексте настоящего описания термин "во время лечения" относится к статусу субъекта, который получил одну или более начальных доз конкретного терапевтического средства, например противоракового средства, например иммунотерапевтического средства, например анти-PD-1 Ab или его антигенсвязывающей части или анти-CSF1R Ab или его антигенсвязывающей части. "Во время лечения" может относиться к субъекту, который получил только одну дозу, или к субъекту, который получил несколько доз анти-PD-1 Ab или его антигенсвязывающей части или анти-CSF1R Ab или его антигенсвязывающей части. В некоторых аспектах "во время лечения" относится к субъекту, который получает конкретную терапию в режиме непрерывного введения, например, субъекту, который находится на лечении анти-PD-1 Ab или его антигенсвязывающей частью или анти-CSF1R Ab или его антигенсвязывающей частью. В некоторых вариантах осуществления образец, полученный "во время лечения", может быть взят у субъекта в примерно день 1, примерно день 2, примерно день 3, примерно день 4, примерно день 5, примерно день 6, примерно день 7, примерно день 8, примерно день 9, примерно день 10, примерно день 11, примерно день 12, примерно день 13, примерно день 14, примерно день 15, примерно день 16, примерно день 17, примерно день 18, примерно день 19, примерно день 20, примерно день 21 или любой их комбинации, при этом лечение осуществляют в день 1. В некоторых вариантах осуществления лечение представляет собой введение анти-PD-1 Ab или его антигенсвязывающей части или анти-PD-L1 Ab или его антигенсвязывающей части. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 Ab или его антигенсвязывающую часть или анти-CSF1R Ab или его антигенсвязывающую часть вводят в день 1 каждого 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления образец, полученный во время лечения, берут у субъекта в примерно день 1, примерно день 2, примерно день 3, примерно день 4, примерно день 5, примерно день 6, примерно день 7, примерно день 8, примерно день 9, примерно день 10, примерно день 11, примерно день 12, примерно день 13, примерно день 14, примерно день 15, примерно день 16, примерно день 17, примерно день 18, примерно день 19, примерно день 20 или примерно день 21 21-дневного цикла или любой их комбинации. В одном из конкретных вариантов осуществления образец для во время лечения берут в день 1 цикла 1, день 1 цикла 2, день 8 цикла 2, день 1 цикла 4 или любой их комбинации. В одном из вариантов осуществления образец, полученный во время лечения, берут в день 8 цикла 2.

Образцы, полученные на до лечения и во время лечения, можно собирать в форме биопсии опухоли (например, пункционной биопсии), частичной или полной хирургической резекции, забора крови или любым другим способом, известным в данной области. В некоторых вариантах осуществления участок опухоли, выбранный для биопсии, не был получен перед лучевой терапией.

Термин "иммунотерапия" относится к лечению субъекта, страдающего от заболевания или имеющего риск развития заболевания, или страдающего от рецидива заболевания, способом, включающим индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства, эффективному для лечения заболевания или расстройства у субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения нужного терапевтического или

профилактического результата. Терапевтически эффективное количество анти-CSF1R антитела и/или ингибитора PD-1/PD-L1 по изобретению может изменяться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума и способность антитела или антител вызвать нужный ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество охватывает количество, при котором терапевтически полезные эффекты перевешивают любые токсические или вредные эффекты антитела или антител. В некоторых вариантах осуществления выражение "эффективное количество" относится к количеству антитела, которое является эффективным для лечения рака. "Терапевтическое количество" относится к дозе лекарственного средства, которая одобрена для использования регулирующим органом. В контексте настоящего документа "субтерапевтическое количество" относится к дозе лекарственного средства или терапевтического агента, которая значительно ниже утвержденной дозы. Способность терапевтического агента стимулировать регрессию заболевания может быть оценена с помощью различных методов, известных специалисту в данной области, например, у людей во время клинических испытаний, в системах на моделях животных, позволяющих прогнозировать эффективность у людей, или с помощью *in vitro* анализа активности агента.

"Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения нужного профилактического результата. Обычно, но не обязательно, поскольку профилактическую дозу вводят субъектам до или на более ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество обычно меньше, чем терапевтически эффективное количество.

Субъект может быть охарактеризован как получивший один или более "курсов предшествующей терапии" или как "наивный в отношении лечения". В контексте настоящего описания, если не указано иное, "предшествующая терапия" относится к любой предшествующей системной терапии рака. Субъект, наивный в отношении к лечению, представляет собой субъекта, который никогда не получал никакой предшествующей системной терапии в метастатическом или адьювантном режиме. В контексте настоящего описания термин "стандартная терапия" или "стандартное лечение" означает терапию, которая на текущий момент времени считается наилучшей с практической точки зрения или стандартом ухода для лечения конкретного заболевания, например, панкреатического рака. Эффективность способов лечения, описанных в настоящей заявке, можно, например, сравнивать с эффективностью современной "стандартной терапии".

В контексте настоящего описания термин "первая доза" включает однократную дозу, но может включать более одной дозы, т.е. многократные дозы (по меньшей мере две дозы, по меньшей мере три дозы или более), которые вводят до введения "второй дозы", если многократные дозы вводят для определения восприимчивости пациента к терапии с помощью анти-PD-1 Ab или анти-CSF1R Ab, т.е. дифференциальной экспрессии определенных белков (например, PD-L1). Термин "первая доза" также может представлять собой терапевтическую дозу, дозу, превышающую терапевтическую дозу, или субтерапевтическую дозу.

В контексте настоящего описания термин "вторая доза" также может включать однократную дозу или многократные дозы, которые вводят после первой дозы (однократной или многократной дозы). Вторая доза может быть терапевтической дозой.

Использование термина "фиксированное соотношение доз" в отношении композиции или способа, описанных в настоящей заявке, означает, что два или более различных антитела в одной композиции присутствуют в композиции в определенных (фиксированных) соотношениях по отношению друг к другу. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза основана на весе (например, мг) антител. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) антител. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет, по меньшей мере, примерно 1:1, примерно 1:2, примерно 1:3, примерно 1:4, примерно 1:5, примерно 1:6, примерно 1:7, примерно 1:8, примерно 1:9, примерно 1:10, примерно 1:15, примерно 1:20, примерно 1:30, примерно 1:40, примерно 1:50, примерно 1:60, примерно 1:70, примерно 1:80, примерно 1:90, примерно 1:100, примерно 1:120, примерно 1:140, примерно 1:160, примерно 1:180, примерно 1:200, примерно 200:1, примерно 180:1, примерно 160:1, примерно 140:1, примерно 120:1, примерно 100:1, примерно 90:1, примерно 80:1, примерно 70:1, примерно 60:1, примерно 50:1, примерно 40:1, примерно 30:1, примерно 20:1, примерно 15:1, примерно 10:1, примерно 9:1, примерно 8:1, примерно 7:1, примерно 6:1, примерно 5:1, примерно 4:1, примерно 3:1 или примерно 2:1 мг первого антитела на мг второго антитела. Например, соотношение 3:1 первого антитела и второго антитела может означать, что флакон может содержать примерно 240 мг первого антитела и 80 мг второго антитела или примерно 3 мг/мл первого антитела и 1 мг/мл второго антитела.

Использование термина "фиксированная (постоянная) доза" в отношении композиции по изобретению означает дозу, которую вводят пациенту без учета веса или площади поверхности тела (BSA) пациента. Следовательно, постоянная доза предоставляется не в виде дозы мг/кг, а в виде абсолютного количества агента (например, анти-CSF1R антитела и/или ингибитора PD-1/PD-L1). Например, человек весом 60 кг и человек весом 100 кг будут получать одинаковую дозу композиции (например, 240 мг анти-PD-1 антитела и 80 мг анти-CSF1R антитела во флаконе с комбинированным препаратом с фиксированными дозами, содержащем 240 мг анти-PD-1 антитела и 80 мг анти-CSF1R антитела (или двух флаконах с пре-

паратами с фиксированными дозами, содержащих 120 мг анти-PD-1 антитела и 40 мг анти-CSF1R антитела и т.д.)).

Термин "доза из расчета на вес" в контексте настоящего описания означает, что вводимую пациенту дозу рассчитывают на основе веса пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг анти-PD-1 антитела в комбинации с 1 мг/кг анти-CSF1R антитела, соответствующие количества анти-PD-1 антитела (т.е. 180 мг) и анти-CSF1R антитела (т.е. 60 мг) могут быть получены сразу из комбинированного препарата с фиксированными дозами анти-PD-1 антитела и анти-CSF1R антитела в соотношении 3:1.

Введение "в комбинации с" одним или более дополнительными терапевтическими агентами включает одновременное (совместное) и последовательное (поочередное) введение в любом порядке.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу, составу вспомогательного вещества или носителю, общепринятому в данной области техники для использования с терапевтическим агентом, которые вместе составляют "фармацевтическую композицию", предназначенную для введения субъекту. Фармацевтически приемлемый носитель является нетоксичным для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и совместим с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемый носитель подходит для используемого состава. Например, если терапевтический агент вводят перорально, носитель может представлять собой гелевую капсулу. Если терапевтический агент вводят подкожно, носитель в идеале не должен раздражать кожу и не должен вызывать реакцию в месте инъекции.

Термин "невосприимчивый" применительно к лечению означает отсутствие частичного или полного клинического ответа на такое лечение. Например, пациента можно считать невосприимчивым к ингибитору PD-1 или PD-L1, если у него не наблюдается по меньшей мере частичный ответ после приема по меньшей мере 2 доз ингибитора.

Выражения, такие как "определение уровня экспрессии" или "обнаружение повышенного уровня экспрессии" и тому подобное, в широком смысле означают запрос других лиц на определение или детектирование уровня экспрессии и, например, на просмотр результатов такого определения или детектирования другими лицами, а также непосредственное проведение определения или детектирования.

Термин "мутационная нагрузка опухоли" или "ТМВ" является мерой общего количества мутаций на кодирующую область генома опухоли. В контексте настоящего описания ТМВ измеряют в образце биопсии с помощью аналитически подтвержденного анализа Foundation Medicine, Foundation One® CDx™ и выражают в виде "неспаренных оснований на мегабазу" или "мутаций на мегабазу" (оба термина используются взаимозаменяемо), или его измеряют путем секвенирования полного экзома (WES) и выражают в виде общего количества миссенс-мутаций.

Термин "микросателлитно нестабильный" или "MSI" относится к опухоли, характеризующейся мутациями в одном или более генах, ответственных за репарацию неспаренных оснований. Мутации в этих генах могут вызывать мутации в последовательностях микросателлитных ДНК и генах, близких к этим последовательностям. Термин "микросателлитно стабильный" или "MSS" относится к опухоли, которая не является микросателлитно нестабильной (MSI) или которая не характеризуется наличием мутаций в генах, ответственных за репарацию неспаренных оснований в ДНК. Статус MSS может быть подтвержден, например, с помощью методов секвенирования или ГТЦР.

Анти-CSF1R антитела.

Типичные анти-CSF1R антитела, используемые в настоящем описании, содержат CDR тяжелой и легкой цепей, или вариабельные домены тяжелой и легкой цепей, или тяжелые и легкие цепи гуманизованного анти-CSF1R антитела, кабирализумаба (также называемого в настоящем описании FPA008 или huAb1), раскрытого, например, в патенте США № 8,206,715 и PCT публикации № WO 2011/140249. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или, по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11; и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%,

по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11; а также легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит полные последовательности вариабельных доменов тяжелой цепи и легкой цепи кабирализумаба (SEQ ID NO: 11 и 12).

В контексте настоящего описания определение, является ли конкретный полипептид, например, по меньшей мере на 95% идентичным аминокислотной последовательности, можно выполнить, например, с помощью компьютерной программы. При определении, является ли конкретная последовательность, например, на 95% идентичной эталонной последовательности, процент идентичности рассчитывают по всей длине эталонной аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области может выбрать одну или более подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, при этом предполагается, что подходящие консервативные аминокислотные замены не приведут к значительному изменению свойств связывания антитела, содержащего мутированную CDR.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95% по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 13; и легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержат



легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 13; а также легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит полные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи кабирализумаба (SEQ ID NO: 13 и 14). В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело состоит из полных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи кабирализумаба (SEQ ID NO: 13 и 14).

Анти-CSF1R антитела, используемые в способах раскрытого изобретения, также включают антигенсвязывающие фрагменты. Было наглядно продемонстрировано, что фрагменты полноразмерного Ab могут выполнять антигенсвязывающую функцию Ab. Примеры связывающих фрагментов включают (i) Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов  $V_L$ ,  $V_H$ ,  $C_L$  и  $C_{H1}$ ; (ii)  $F(ab')_2$ -фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов  $V_H$  и  $C_{H1}$ ; и (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов  $V_L$  и  $V_H$  одного плеча Ab. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой полноразмерное антитело или, альтернативно, представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или  $(Fab')_2$ .

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат последовательность варибельной области тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат последовательность варибельной области легкой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат последовательность варибельной области тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11; и последовательность варибельной области легкой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержат последовательность варибельной области тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержат последовательность варибельной области легкой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат набор тяжелой цепи CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 5, 6 и 7 и набор легкой цепи CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO: 8, 9 и 10, и дополнительно содержит последовательность варибельной области тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по

меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или при по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11; а также последовательность вариабельной области легкой цепи, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты содержат полные последовательности вариабельных доменов тяжелой цепи и легкой цепи кабирализумаба (SEQ ID NO: 11 и 12). Иллюстративные константные области анти-CSF1R антитела В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело, описанное в настоящем описании, содержит одну или более человеческих константных областей. В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область тяжелой цепи представляет собой изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область легкой цепи представляет собой изотип, выбранный из  $\kappa$  и  $\lambda$ . В некоторых вариантах осуществления гуманизованное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит константную область человеческого IgG. В некоторых вариантах осуществления гуманизованное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит константную область тяжелой цепи человеческого IgG4. В некоторых таких вариантах осуществления гуманизованное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит мутацию S241P (нумерация по Кабат; S241P соответствует мутации S228P согласно нумерации EU) в константной области человеческого IgG4. (См. SEQ ID NO: 17). В некоторых вариантах осуществления гуманизованное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит константную область человеческого IgG4 и человеческую легкую  $\kappa$ -цепь.

Выбор константной области тяжелой цепи может определять, будет ли антитело обладать эффекторной функцией *in vivo*. Такая эффекторная функция в некоторых вариантах осуществления включает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) и может приводить к уничтожению клетки, с которой связано антитело. В некоторых способах лечения, включая способы лечения некоторых видов рака, может быть желательным уничтожение клеток, например, когда антитело связывается с клеткой, которая поддерживает сохранение или рост опухоли. Типичные клетки, которые могут поддерживать сохранение или рост опухоли, включают, без ограничения, сами опухолевые клетки, клетки, которые участвуют в рекрутировании опухолью сосудистой системы, и клетки, которые обеспечивают лиганды, факторы роста или контррецепторы, которые поддерживают или способствуют росту опухоли или выживанию опухоли. В некоторых вариантах осуществления, когда требуется эффекторная функция, выбирают анти-CSF1R антитело, содержащее тяжелую цепь человеческого IgG1 или тяжелую цепь человеческого IgG3.

Антитело может быть гуманизовано любым способом. Неограничивающие примеры способов гуманизации включают способы, описанные, например, в патентах США №№ 5530101; 5585089; 5693761; 5693762; 6180370; Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-27 (1988); Verhoeven et al., *Science* 239:1534-36 (1988); и публикации США № US 2009/0136500.

Как отмечалось выше, гуманизованное антитело представляет собой антитело, в котором по меньшей мере одна аминокислота в каркасной области нечеловеческой вариабельной области заменена аминокислотой из соответствующего местоположения в человеческой каркасной области. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 аминокислот в каркасных областях нечеловеческой вариабельной области заменены аминокислотой из одного или более соответствующих положений в одной или более человеческих каркасных областях.

В некоторых вариантах осуществления некоторые из соответствующих человеческих аминокислот, используемых для замещения, происходят из каркасных областей различных генов человеческого иммуноглобулина. Иными словами, в некоторых таких вариантах осуществления одну или более аминокислот, которые отличаются от встречающихся у человека аминокислот, можно заменить соответствующими аминокислотами из человеческой каркасной области первого человеческого антитела или кодированной первым геном человеческого иммуноглобулина, одну или более аминокислот, которые отличаются от встречающихся у человека аминокислот, можно заменить соответствующими аминокислотами из человеческой каркасной области второго человеческого антитела или кодированной вторым геном человеческого иммуноглобулина, одну или более аминокислот, которые отличаются от встречающихся у человека аминокислот, можно заменить соответствующими аминокислотами человеческого каркасной области третьего человеческого антитела или кодированной третьим геном человеческого иммуноглобулина и т.д. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления все соответствующие человеческие аминокислоты, используемые для замены в одной каркасной области, например FR2, не обязательно должны быть из одной и той же человеческой структуры. Однако в некоторых вариантах осуществления все соответствующие человеческие аминокислоты, предназначенные для замены, происходят из одного и того же че-

ловеческого антитела или кодируются одним и тем же геном человеческого иммуноглобулина.

В некоторых вариантах осуществления антитело гуманизируют путем замены одной или более полных каркасных областей соответствующими человеческими каркасными областями. В некоторых вариантах осуществления выбирают ту человеческую каркасную область, которая имеет наивысший уровень гомологии с заменяемой каркасной областью, отличной от человеческой. В некоторых вариантах осуществления такое гуманизированное антитело представляет собой CDR-привитое антитело.

В некоторых вариантах осуществления после прививки CDR одну или более аминокислот каркасной области заменяют обратно на соответствующую аминокислоту в мышинной каркасной области. Такие "обратные мутации" в некоторых вариантах осуществления выполняют для сохранения одной или более аминокислот мышинной каркасной области, которые, как ожидается, задействованы в структуре одной или более CDR и/или которые могут участвовать в контактировании с антигеном, и/или которые, как ожидается, обеспечивают общую структурную целостность антитела. В некоторых вариантах осуществления после прививки CDR на каркасные области антитела вводят десять или менее, девять или менее, восемь или менее, семь или менее, шесть или менее, пять или менее, четыре или менее, три или менее, две или менее, одну или ноль обратных мутаций.

В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело также содержит константную область тяжелой цепи человека и/или константную область легкой цепи человека.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой рекомбинантное антитело. Человеческие антитела могут быть получены любым подходящим способом. Неограничивающие примеры способов включают получение человеческих антител у трансгенных мышей, которые содержат локусы человеческого иммуноглобулина. См., например, Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-55 (1993); Jakobovits et al., Nature 362:255-8 (1993); Lonberg et al., Nature 368:856-9 (1994); и патенты США № 5545807; 6713610; 6673986; 6162963; 5545807; 6300129; 6255458; 5877397; 5874299; и 5545806.

Неограничивающие примеры способов также включают получение человеческих антител с помощью библиотек фагового дисплея. См., например, Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227:381-8 (1992); Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-97 (1991); и PCT публикацию № WO 99/10494.

В некоторых вариантах осуществления, когда требуется эффекторная функция, выбирают человеческое анти-CSF1R антитело, содержащее константную область тяжелой цепи человеческого IgG1 или константную область тяжелой цепи человеческого IgG3. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является нежелательной, выбирают человеческое анти-CSF1R антитело, содержащее константную область тяжелой цепи человеческого IgG4 или IgG2.

Примеры свойств анти-CSF1R антител.

В некоторых вариантах осуществления описанное выше антитело связывается с CSF1R со сродством связывания (KD) менее 1 нМ, блокирует связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R и ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцированное CSF1 и/или IL-34.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело связывается с внеклеточным доменом CSF1R (CSF1R-ECD). В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело имеет сродство связывания (KD) к CSF1R менее чем 1 нМ, менее чем 0,5 нМ, менее чем 0,1 нМ или менее чем 0,05 нМ. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело имеет KD от 0,01 до 1 нМ, от 0,01 до 0,5 нМ, от 0,01 до 0,1 нМ, от 0,01 до 0,05 нМ или от 0,02 до 0,05 нМ.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело блокирует связывание лиганда с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело блокирует связывание как CSF1, так и IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое блокирует связывание лиганда, связывается с внеклеточным доменом CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело блокирует связывание лиганда с CSF1R, когда оно уменьшает степень детектируемого связывания лиганда с CSF1R, по меньшей мере, на 50%, согласно результатам анализа, описанного, например, в патенте США № 8,206,715 B2, примере 7, который включен в настоящее описание в качестве ссылки для любых целей. В некоторых вариантах осуществления антитело уменьшает степень детектируемого связывания лиганда с CSF1R по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления антитело блокирует связывание лиганда по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело ингибирует индуцированное лигандом фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело ингибирует индуцированное CSF1 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело ингибирует индуцированное IL-34 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцированное как CSF1, так и индуцированное IL-34. В некоторых вариантах осуществления антитело считается, что антитело "ингибирует индуцированное лигандом фосфорилирование CSF1R", когда оно снижает степень детектируемого индуцированного лигандом фосфорилирования CSF1R по меньшей мере на 50%, согласно результатам анализа,

описанного, например, в патенте США № 8206715 В2, примере 6, который включен в настоящее описание в качестве ссылки для любой цели. В некоторых вариантах осуществления антитело уменьшает степень детектируемого индуцированного лигандом фосфорилирования CSF1R по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления антитело ингибирует индуцированное лигандом фосфорилирование CSF1R по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует реакции пролиферации и/или выживания моноцитов в присутствии CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах осуществления считается, что антитело "ингибирует реакции пролиферации и/или выживания моноцитов", когда оно уменьшает количество реакций пролиферации и/или выживания моноцитов в присутствии CSF1 и/или IL-34 по меньшей мере на 50%, согласно результатам анализа, описанного, например, в патенте США № 8206715 В2, примере 10, который включен в настоящее описание в качестве ссылки для любых целей. В некоторых вариантах осуществления антитело уменьшает количество реакций пролиферации и/или выживания моноцитов в присутствии CSF1 и/или IL-34 по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления антитело ингибирует реакции пролиферации и/или выживания моноцитов по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

Иллюстративные анти-PD-1 антитела.

PD-1 является ключевым рецептором иммунной контрольной точки, экспрессируемым активированными Т- и В-клетками, и опосредует иммуносупрессию. PD-1 является членом семейства рецепторов CD28, которое включает CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 и BTLA. На клеточной поверхности идентифицированы два гликопротеиновых лиганда PD-1, лиганд-1 запрограммированной смерти (PD-L1) и лиганд-2 запрограммированной смерти (PD-L2), которые экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках, а также на многих раковых опухолях человека, и было показано, что они подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует мощную противоопухолевую активность в доклинических моделях.

Примеры анти-PD-1 антитела, используемые в настоящем описании, содержат CDR тяжелой и легкой цепи, или переменные домены тяжелой и легкой цепи, или тяжелую и легкую цепи анти-PD-1 антитела, ниволумаба (также известного как "Opdivo®"; ранее известного как 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538), которое является анти-PD-1-антителом с полностью человеческим IgG4 (S241P), которое избирательно предотвращает взаимодействие PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, тем самым блокируя подавление противоопухолевой функции Т-клеток. Ниволумаб описан в патенте США № 8008449 и Wang et al., 2014, Cancer Immunol Res. 2 (9):846-56. В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем описании анти-PD-1 антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 28, 30 и 32. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 35, 37 и 39. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO: 28, 30 и 32, и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие SEQ ID NO: 35, 37 и 39.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 23, и переменную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит константную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 24, и/или константную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 23 и 24, и/или легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 25 и 26.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность переменной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность переменной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность переменной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 23; и легкую цепь, содержащую последовательность переменной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 25.



CDR, раскрытых в настоящем описании. Иными словами, в некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, раскрытой в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, раскрытой в настоящем описании, CDR3 тяжелой цепи, раскрытой в настоящем описании, CDR1 легкой цепи, раскрытой в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, раскрытой в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, раскрытой в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит по меньшей мере одну мутированную CDR на основе любой из раскрытых в настоящем описании CDR, причем мутированная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотных замены относительно раскрытой в настоящем описании CDR. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области может выбрать одну или более подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, при этом предполагается, что подходящие консервативные аминокислотные замены не приведут к значительному изменению свойств связывания антитела, содержащего мутированную CDR.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой антигенсвязывающий фрагмент. Было наглядно продемонстрировано, что фрагменты полноразмерного Ab могут выполнять антигенсвязывающую функцию Ab. Примеры связывающих фрагментов включают (i) Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов  $V_L$ ,  $V_H$ , CL и  $C_{H1}$ ; (ii) F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов  $V_H$  и  $C_{H1}$ ; и (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов  $V_L$  и  $V_H$  одного плеча Ab. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой полноразмерное антитело или, альтернативно, представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи или, альтернативно, представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитела обладают одной или более из следующих характеристик: (a) связывается с человеческим PD-1 с  $KD 1 \times 10^{-7}$  M или менее, определенной методом поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) практически не связывается с человеческим CD28, CTLA-4 или ICOS; (c) увеличивает пролиферацию Т-клеток в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR); (d) увеличивает продукцию интерферона- $\gamma$  в анализе MLR; (e) увеличивает секрецию IL-2 в анализе MLR; (f) связывается с человеческим PD-1 и PD-1 яванского макака; (g) ингибирует связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулирует антигенспецифические реакции памяти; (i) стимулирует ответы Ab; и/или (j) ингибирует рост опухолевых клеток *in vivo*. Анти-PD-1 Ab, используемые в настоящем изобретении, включают mAb, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и обладают по меньшей мере одной, по меньшей мере двумя, по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью из указанных выше характеристик.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело, описанное в настоящей заявке, содержит одну или более человеческих константных областей. В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область тяжелой цепи представляет собой изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления человеческая константная область легкой цепи представляет собой изотип, выбранный из  $\kappa$  и  $\lambda$ . В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит константную область человеческого IgG. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит константную область тяжелой цепи человеческого IgG4. В некоторых таких вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит мутацию S241P (нумерация по Кабат; S241P соответствует мутации S228P согласно нумерации EU) в константной области человеческого IgG4. (См. SEQ ID NO: 17). В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящей заявке, содержит константную область человеческого IgG4 и человеческую легкую  $\kappa$ -цепь.

#### Терапевтические композиции и способы

##### Способы лечения рака.

Устойчивость к иммунотерапии может быть связана с активностью нескольких типов иммуносупрессивных клеток. Истощение связанных с опухолью макрофагов (TAM) может способствовать провоспалительному состоянию, увеличивая противоопухолевые Т-клеточные ответы. Например, TAM ингибируют противоопухолевую активность Т-клеток в микроокружении опухоли. (См. Ries C.H. et al. *Cancer Cell* 25:846-859 (2014) и Cannarile M. et al. *J. Immunol. Ther. Cancer* 5:53 (2017).) При раке поджелудочной железы и других видах рака высокий уровень TAM связан с плохим прогнозом. (См. Hu H. et al. *Tumour Biol.* 37:8659-8664 (2016); Kurahara H. et al. *J. Surg. Res.* 167: e211-e219 (2011); Goswami K.K. et al. *Cell Immunol.* 316:1-10 (2017).) Передача сигналов через рецептор CSF1 способствует поддержанию и функционированию TAM. (См. Ries and Cannarile.)

Кабирализумаб связывается с CSF1R и блокирует передачу сигналов цитокинов, которая необходима для активации TAM. Кабирализумаб может блокировать CSF1R таким образом, что происходит

истощение TAM и усиление экспрессии PD-L1. Соответственно, кабирализумаб может оказывать синергетический эффект на блокаду PD-1. (Zhu Y. et al. *Cancer Res.* 74:5057-5069 (2014).) Результатом может быть изменение иммуносупрессивной среды опухоли с одновременным подавлением пути контрольной точки PD-1, что позволяет улучшить эффективность терапии анти-PD-1 антителами даже у пациентов, у которых монотерапия анти-PD-1 антителом имеет ограниченную клиническую пользу (например, при раке поджелудочной железы). Нежелательные явления, наблюдаемые при лечении комбинацией кабирализумаба и ниволумаба, включают повышение уровней креатинкиназы и ферментов печени. Предполагается, что эти явления являются вторичными по отношению к истощению кабирализумаба в клетках Купфера (макрофагах).

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения рака. В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака яичников, рака поджелудочной железы, почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярной карциномы, рака мочевого пузыря и рака эндометрия. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неоплазию центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления неоплазия центральной нервной системы представляет собой злокачественную глиому или глиобластому. В некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим или прогрессирующим после терапии, выбранной из хирургии, химиотерапии, лучевой терапии или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рак III или IV стадии, как определено в описанном ниже разделе определений, относящимся к конкретным видам рака. В некоторых вариантах осуществления рак у пациента является метастатическим. В некоторых таких вариантах осуществления рак представляет собой NSCLC, и пациент с NSCLC имеет заболевание на стадии IIIB или IV, и/или у него наблюдалось прогрессирование или рецидив заболевания во время и/или после курса двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины или другой химиотерапии, применяемой для лечения запущенного или метастатического заболевания. В некоторых таких вариантах осуществления пациент имеет меланому стадии III или IV. В некоторых вариантах осуществления у пациента с меланомой наблюдается прогрессирование заболевания во время или после лечения по меньшей мере одним ингибитором BRAF, или у пациента BRAF дикого типа. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет плоскоклеточный рак головы и шеи (SSCHN), такой как SSCHN III или IV стадии или рецидивирующий или метастатический SSCHN. В некоторых вариантах осуществления пациент с SSCHN ранее получал химиотерапию, такую как терапия препаратами платины, но у него наблюдается прогрессирование или рецидив опухоли. В некоторых вариантах осуществления пациент с SSCHN ранее получал лучевую терапию, необязательно вместе с терапией препаратами платины, но у него наблюдается прогрессирование или рецидив опухоли. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аденокарциному ободочной или прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет метастатический колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатический колоректальный рак, несмотря на предшествующее лечение одним или более из: фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба, цетуксимаба или панитумумаба. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет злокачественную глиому (например, глиобластому или глиосаркому). В некоторых вариантах осуществления пациент со злокачественной глиомой ранее был подвергнут хирургическому вмешательству, лучевой терапии и/или получил лечение темозоломидом. В некоторых вариантах осуществления пациент со злокачественной глиомой имеет злокачественную глиому IV степени. В некоторых вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1 или является невосприимчивым к предшествующему лечению ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1, а в других вариантах осуществления субъект ранее не получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее был подвергнут одному или более из следующего: химиотерапии, лучевой терапии или хирургического вмешательства; в некоторых таких вариантах осуществления у пациента подтверждено прогрессирование опухоли, несмотря на такое предшествующее лечение.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения рака поджелудочной железы, включающие введение эффективного количества анти-CSF1R антитела и эффективного количества анти-PD-1 антитела. Рак поджелудочной железы в вариантах осуществления настоящего изобретения может представлять собой аденокарциному протоков поджелудочной железы (PDAC), прогрессирующий рак поджелудочной железы, местно-распространенный рак поджелудочной железы, метастатический рак поджелудочной железы или микросателлитно стабильный (MSS) рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1 или является невосприимчивым к предшествующему лечению ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1, а в других вариантах осуществления субъект ранее не получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее был подвергнут одному или более из следующего: химиотерапии, лучевой терапии или хирургического вмешательства; в некоторых таких вариантах осуществления у пациента подтверждено прогрессирование опухоли, несмотря на такое предшествующее лечение. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак поджелудочной железы. В неко-

торых таких вариантах осуществления рае может метастазировать в другие органы, такие как печень и/или легкие.

Рак поджелудочной железы связан с высокой инфильтрацией TAM и плохим прогнозом. (См. Hu H. et al. *Tumour Biol.* 37:8659-8664 (2016); Kurahara H. et al. *J. Surg. Res.* 167:e211-e219 (2011).) В некоторых вариантах осуществления комбинация кабирализумаба и ниволумаба с химиотерапией или без нее может принести пользу пациентам с раком поджелудочной железы за счет снижения уровня TAM и ингибирования передачи сигналов PD-1. Рак поджелудочной железы часто представляет собой метастатическое заболевание с 1-летней выживаемостью 17-23% больных и 5-летней выживаемостью всего 1-3% больных. Von Hoff D.D. et al. *N. Engl. J. Med.* 369:1691-1703 (2013); Am. Cancer Society, Pancreatic cancer: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer.html>, (last accessed October 20, 2017); Foley K. et al. *Cancer Lett.* 381:244-251 (2016).) Более 95% пациентов с раком поджелудочной железы - пациенты с MSS раком поджелудочной железы, и большинство из них являются неадекватными респондерами на ингибиторы PD-1/PD-L1. (См. Goggins M. et al. *Am. J. Pathol.* 1501-1507 (1998); Luttgies J. et al. *Mod. Pathol.* 16:537-542 (2003); Laghi L. et al. *PLOS One* 7:e46002 (2012); Brahmer JR et al. *N. Engl. J. Med.* 366:2455-2465 (2012).)

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают лечение рака поджелудочной железы у субъекта, включающие введение субъекту 4 мг/кг анти-CSF1R антитела и 3 мг/кг анти-PD-1 антитела, причем каждое из этих антител вводят один раз в две недели. Количества 4 мг/кг и 3 мг/кг в контексте настоящего описания округлены до одной значащей цифры и, таким образом, включают количества, которые округляются до 4 или округляются до 3, соответственно. Введение один раз каждые две недели означает введение каждые 12-16 дней, каждые 13-15 дней или каждые 12, 13, 14, 15 или 16 дней. В некоторых вариантах осуществления антитела вводят каждые 14 дней. В некоторых вариантах их вводят каждые 13-15 дней. Антитела не должны вводиться по одной и той же схеме или во время одного медицинского приема, они могут вводиться последовательно в шахматном порядке, а также в удобном для пациента и врача режиме. Например, антитела можно вводить в разные дни.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящей заявке, включают лечение рака поджелудочной железы у субъекта, включающее введение субъекту 1, 2, 3, 4, 5 или 6 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 200-600 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые 4 недели. Вышеуказанные количества округлены до одной значащей цифры. В некоторых вариантах осуществления вводят 2, 3 или 4 мг/кг анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах осуществления вводят 400-600 мг анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления вводят 200, 300, 400, 450, 480, 500, 520, 550 или 600 мг анти-PD-1 антитела. Введение один раз каждые две недели включает введение каждые 12-16 дней, например каждые 13-15 дней или каждые 12, 13, 14, 15 или 16 дней. Введение один раз каждые 4 недели включает каждые 28 плюс или минус 4 дня, например каждые 24-32 дня, или каждые 26-30 дней, или каждые 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или 32 дня. Антитела не должны вводиться по одной и той же схеме или во время одного медицинского приема, они могут вводиться последовательно в шахматном порядке, а также в удобном для пациента и врача режиме. Например, антитела можно вводить в разные дни.

В некоторых вариантах осуществления онкологический пациент также может получать химиотерапию в дополнение к комбинации анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, например в стандартном режиме, режиме химиотерапии первой или второй линии с целью лечения такого рака у пациента. В некоторых таких вариантах осуществления у пациента может наблюдаться прогрессирование после получения курса химиотерапии первой линии, проведенной с целью лечения рака.

Например, в случае пациентов с раком поджелудочной железы, пациент также может получать комбинацию гемцитабина и наб-паклитаксела (Abraxane®). В некоторых вариантах осуществления пациент может получать 500-1500 мг/м<sup>2</sup>, 800-1200 мг/м<sup>2</sup> или 1000, 800 или 600 мг/м<sup>2</sup> гемцитабина в/в каждые 2, 3 или 4 недели и 75-150 мг/м<sup>2</sup>, 100 мг/м<sup>2</sup> или 125 мг/м<sup>2</sup> наб-паклитаксела в/в каждые 2, 3 или 4 недели. Например, некоторые пациенты могут получать гемцитабин в дозах 1000, 800 или 600 мг/м<sup>2</sup> и наб-паклитаксел в дозах 125, 100 или 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели. Например, в случае пациентов с раком поджелудочной железы, пациент также может получать комбинацию 5-фторурацила (5-FU), лейковорина и инъекцию липосомного иринотекана (Onivyde®). В случае пациентов с раком поджелудочной железы, пациент также может получать комбинацию 5-FU, лейковорина и оксалиплатина (FOLFOX). Лечение FOLFOX может включать введение 50-100 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, например, 50, 60, 75, 85 или 100 мг/м<sup>2</sup>, и может включать введение 200-500 мг/м<sup>2</sup> лейковорина, например 200, 300, 400, или 500 мг/м<sup>2</sup>, и может включать введение 5-FU в виде начальной болюсной дозы 200, 300, 400 или 500 мг/м<sup>2</sup> с последующей более длительной внутривенной инфузией в течение 24-48 часов дозой 1600-3000 мг/м<sup>2</sup>, такой как 1600, 2000, 2400 или 3000 мг/м<sup>2</sup> в течение 46-48 часов внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, в которых вводят FOLFOX, оксалиплатин вводят в дозе 85 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в которых вводят FOLFOX, лейковорин вводят в дозе 400 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в которых вводят FOLFOX, 5-FU вводят в виде болюсной дозы 400 мг/м<sup>2</sup> с последующей инфузией 2400 мг/м<sup>2</sup> в течение 46 часов. В некоторых вариантах осуществления режим FOLFOX представляет собой 85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина, 400 мг/м<sup>2</sup> лейковорина, 400 мг/м<sup>2</sup> 5-FU в виде болюсной дозы с последующей



инфузией 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-FU в течение 46 часов, причем все указанные агенты вводят каждые 2 недели.

Примеры молекул для лечения.

В способах по настоящему изобретению анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело могут представлять собой любое из антител, описанных в настоящем описании, например, в предыдущих разделах этого описания. Например, в некоторых таких вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющий последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и LC CDR3, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; и причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 23, и легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 23, и легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит вариабельную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 95, 97, 98 или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 25. Например, последовательность может содержать каждую из CDR тяжелой и легкой цепей с SEQ ID NO: 28, 30, 32, 35, 37 и 39, а также содержать вариабельную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 23, и вариабельную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, а легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности, включающей каждую из SEQ ID NO: 23 и 24, и легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95, 97, 98 или 99% идентична последовательности каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. Например, последовательность может содержать каждую из CDR тяжелой и легкой цепей с SEQ ID NO: 28, 30, 32, 35, 37 и 39, а также содержит тяжелую цепь, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности, содержащей каждую из SEQ ID NO: 23 и 24, и легкую цепь, которая, по меньшей мере, на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности, содержащей каждую из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб. В других вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб или PDR-001.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 11, а легкая цепь анти-CSF1R антитела содержит последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 95, 97, 98 или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11, и вариабельную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. Например, последовательность может содержать каждую из CDR тяжелой и легкой цепей с SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10, а также содержать вариабельную область тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 11, и вариабельную область легкой цепи, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит последовательность SEQ ID NO: 13, и легкая цепь анти-CSF1R антитела содержит последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 13, и легкая цепь содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95, 97, 98 или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 14. Например, последовательность может содержать каждую из CDR тяжелой и легкой цепей с SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10, а также может содержать тяжелую цепь, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, которая по меньшей мере на 95%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой антитело, которое специфически связывается с PD-1 или PD-L1 и включает пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или PDR001, или его заменяют не являющимся антителом ингибитором PD-1/PD-L1, таким как AMP-224. Некоторые способы включают введение субъекту, страдающему раком поджелудочной желе-

зы, терапевтически эффективного количества AMG820 и пембролизумаба. Некоторые способы включают введение субъекту, страдающему раком поджелудочной железы, терапевтически эффективного количества PDR001 и BLZ945 или MCS-110. В таких вариантах осуществления больному раком, такому как пациент с раком поджелудочной железы, можно вводить 4 мг/кг анти-CSF1R антитела и 3 мг/кг анти-PD-1 антитела, которое включает пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или которое может быть заменено не являющимся антителом ингибитором PD-1/PD-L1, таким как AMP-224 или PDR001. В таких вариантах осуществления больному раком, такому как пациент с раком поджелудочной железы, можно вводить 1, 2, 3, 4, 5 или 6 мг/кг анти-CSF1R антитела каждые 2 недели и 300-600 мг/кг анти-PD-1 антитела каждый месяц, которое включает пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или которое заменено не являющимся антителом ингибитором PD-1/PD-L1, таким как AMP-224 или PDR001, при этом каждый из: AMP-224 или PDR001, вводят один раз в две недели. В некоторых таких вариантах осуществления анти-CSF1R антитело может представлять собой кабирализумаб или любое из антител, перечисленных в предыдущих параграфах и разделах настоящего описания.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой разновидности антитела, раскрытые в любой из международных публикаций WO 2013/132044, WO 2009/026303, WO 2011/140249 или WO 2009/112245, такие RG7155 (мактузумаб), AMG820, SNDX 6352 (UCB 6352), CXIG6, IMC-CS4, JNJ-40346527, MCS110, или анти-CSF1R антитело в способах заменяют анти-CSF1R ингибитором или анти-CSF1 ингибитором, таким как BLZ-945, пексидартиниб (PLX3397, PLX108-01), AC-708, пексидартиниб, PLX-5622, PLX7486, ARRY-382 или PLX-73086. Некоторые способы, описанные в настоящем описании, соответственно, включают введение субъекту, страдающему от рака поджелудочной железы, терапевтически эффективного количества атезолизумаба и RG7155 (эмактузумаба); перидартиниба и пембролизумаба или дурвалумаба; ARRY-382 и пембролизумаба; BLZ945 и PDR001; эмактузумаба и атезолизумаба; AMG820 и пембролизумаба, LMC-CS4 и дурвалумаба, MCS110 и PDR001 или PD-0360324 и авелумаба. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело в способах заменяют анти-CSF1R ингибитором или анти-CSF1 ингибитором, таким как BLZ-945, пексидартиниб или PLX-73086 (или другими, описанными в настоящем описании). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой эмактузумаб (RG7155), AMG 820 или SNDX 6352 (UCB 6352). В некоторых вариантах осуществления вместо анти-CSF1R антитела используют не являющийся антителом ингибитор CSF1R, такой как малая молекула, например, JNJ-40346527 (в настоящее время называемая PRV-6527), например, ингибитор тирозинкиназной активности CSF-1R, или другого действия.

В некоторых вариантах осуществления больному раком, такому как пациенту с раком поджелудочной железы, можно вводить 4 мг/кг анти-CSF1R антитела (или другого анти-CSF1R или анти-CSF1 ингибитора) и 3 мг/кг анти-PD-1 антитела, каждое из которых вводят раз в две недели. В таких вариантах осуществления больному раком, такому как пациент с раком поджелудочной железы, можно вводить 1, 2, 3, 4, 5 или 6 мг/кг анти-CSF1R антитела (или другого ингибитора CSF1R или ингибитора CSF1) каждые 2 недели и 300-600 мг анти-PD-1 антитела каждые 4 недели. В некоторых таких вариантах осуществления анти-PD-1 антитело может представлять собой ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб, AMP-224 и/или PDR001 или любое из антител, перечисленных в предыдущих параграфах и разделах настоящего описания. В других таких вариантах осуществления анти-PD-1 антитело может включать пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или PDR001 или может быть заменено не являющимся антителом ингибитором PD-1/PD-L1, таким как AMP-224.

Описанные в настоящем описании способы лечения в общем можно использовать с любым ингибитором CSF-1R и любым ингибитором PD-1, например атезолизумабом и RG7155 (эмактузумабом); перидартинибом и пембролизумабом или дурвалумабом; ARRY-382 и пембролизумабом; BLZ945 и PDR001; эмактузумабом и атезолизумабом; AMG820 и пембролизумабом, IMC-CS4 и дурвалумабом, MCS110 и PDR001 или PD-0360324 и авелумабом.

В вариантах осуществления настоящего изобретения анти-CSF1R и анти-PD-1 антитела могут представлять собой фрагменты, которые способны связывать антиген, такие как Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab' и (Fab')<sub>2</sub>, или, альтернативно, они могут содержать полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи и могут быть гуманизированными, химерными или человеческими антителами, о чем дополнительно указано выше в настоящем описании.

Введение анти-CSF1R и анти-PD-1 антител.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 минут, и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 минут. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-120 минут после окончания инфузии анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-60 минут, например, 30 минут, 45 минут или 60 минут, после окончания инфузии анти-PD-1-антитела. В некоторых способах сначала может быть осуществлена инфузия анти-PD-1 антитела с последующим перерывом на 30-120 минут, за которым следует инфузия анти-CSF1R антитела.

В некоторых вариантах осуществления субъект получил или получает терапию ингибитором PD-1/PD-L1, такую как терапия анти-PD-1 антителом, и к терапевтическому режиму добавляют анти-CSF1R антитело. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании, субъект с раком поджелудочной железы является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1. У субъекта, который является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1, раньше мог наблюдаться ответ на ингибитор PD-1/PD-L1, такой как анти-PD-1 антитело, но он мог стать менее чувствительным к ингибитору PD-1/PD-L1, либо субъект мог никогда не иметь ответа на ингибитор PD-1/PD-L1. Неадекватный респондер на ингибитор PD-1/PD-L1 означает, что аспекты состояния, которые, как ожидается, улучшатся после введения стандартной дозы ингибитора PD-1/PD-L1, не улучшаются, и/или улучшение происходит только в том случае, если эта доза выше стандартной дозы. В некоторых вариантах осуществления у неадекватного респондера на ингибитора PD-1/PD-L1 наблюдался или наблюдается неадекватный ответ на ингибитор PD-1/PD-L1 после приема стандартной дозы в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере шести недель или по меньшей мере двенадцати недель. "Стандартная" доза определяется медицинским работником и может зависеть от возраста, массы тела, анамнеза, тяжести заболевания, частоты дозирования и т.д. В некоторых вариантах осуществления у неадекватного респондера на ингибитор PD-1/PD-L1 наблюдался или наблюдается неадекватный ответ на анти-PD-1 антитело и/или анти-PD-L1 антитело. В некоторых вариантах осуществления у неадекватного респондера на ингибитор PD-1/PD-L1 наблюдался или наблюдается неадекватный ответ на ингибитор PD-1/PD-L1, выбранный из ниволумаба, пембролизумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, AMP-224 и/или PDR001. В некоторых вариантах осуществления пациент с раком поджелудочной железы, который неадекватно реагирует на ингибитор PD-1/PD-L1, становится невосприимчивым к терапии ингибитором после по меньшей мере 2 доз, например после 2, 3, 4, 5 или 6 доз ингибитор PD-1/PD-L1, например, ниволумаба, пембролизумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, AMP-224 и/или PDR001. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет неудачный опыт лечения рака поджелудочной железы стандартной терапией (видами терапии), или ему не показано лечение стандартной терапией.

Примеры способов лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления больные раком, такие как пациенты с солидной опухолью или пациенты с запущенным раком, получают лечение 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба каждые 2 недели либо с химиотерапией, либо без нее. В некоторых вариантах осуществления пациентам с раком поджелудочной железы вводят 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба каждые 2 недели либо с химиотерапией, либо без нее. В некоторых вариантах осуществления пациентам с прогрессирующим раком поджелудочной железы вводят 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба каждые 2 недели либо с химиотерапией, либо без нее. В некоторых вариантах осуществления пациентам с метастатическим раком поджелудочной железы вводят 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба каждые 2 недели либо с химиотерапией, либо без нее. В некоторых вариантах осуществления рак метастазировал в другие органы, такие как печень и/или легкие. В некоторых вариантах осуществления больные раком также являются микросателлитно стабильными.

В некоторых вариантах осуществления пациенты с раком поджелудочной железы уже получали по меньшей мере один курс химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациенты уже получали курс химиотерапии, включающий гемцитабин или 5-FU, но болезнь прогрессировала, несмотря на его получение.

В некоторых вариантах осуществления пациентов с раком поджелудочной железы лечат комбинацией кабирализумаба, ниволумаба и химиотерапией в режиме, содержащем либо гемцитабин, либо 5-FU. В некоторых вариантах осуществления режим химиотерапии представляет собой гемцитабин/наб-паклитаксел, а в других вариантах осуществления режим химиотерапии представляет собой FOLFOX (5-FU, лейковорин, оксалиплатин). В других вариантах осуществления режим химиотерапии представляет собой комбинацию 5-FU, лейковорина и липосомного иринотекана.

В некоторых вариантах осуществления пациентов с раком поджелудочной железы лечат комбинацией, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6 мг/кг кабирализумаба один раз каждые 2 недели и 300, 400, 450, 480, 500, 550 или 600 мг ниволумаба один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления пациентов с раком поджелудочной железы лечат комбинацией, состоящей из 4 мг/кг кабирализумаба один раз каждые 2 недели и 480 мг ниволумаба один раз каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления пациентов с прогрессирующим раком поджелудочной железы лечат комбинацией, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6 мг/кг кабирализумаба один раз каждые 2 недели и 300, 400, 450, 480, 500, 550 или 600 мг ниволумаба один раз каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления пациентов с запущенным раком поджелудочной железы лечат комбинацией, состоящей из 4 мг/кг кабирализумаба один раз каждые 2 недели и 480 мг ниволумаба один раз каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы лечат комбинацией, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6 мг/кг кабирализумаба один раз каждые 2 недели и 300, 400, 450, 480, 500, 550 или 600 мг ниволумаба один раз каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы лечат комбинацией, состоящей из 4 мг/кг кабирализумаба один раз каждые 2 недели и 480 мг





CSF1R, CD68, CD163, CD8, FoxP3, PD-1 и PD-L1, могут быть обнаружены с помощью ИHC, FACS или анализа экспрессии генов на срезах опухоли или в диссоциированных клетках из срезов опухоли.

Уменьшение неклассических моноцитов и опухолевой массы.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения рака, например солидных опухолей, например, запущенного рака (например, метастатического рака), включающие введение субъекту, имеющему рак, например солидные опухоли, например, запущенный рак (например, метастатический рак), терапевтически эффективного количества ингибитора CSF1R, такого как антитело, и ингибитора PD-1/PD-L1, например антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело вводят в количестве, достаточном для уменьшения, например, снижения количества неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в кровотоке, например количества у здоровых (т.е. контрольных) субъектов.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело вводят больному раком, такому как пациенту с солидной опухолью или пациенту с запущенным раком или пациенту с раком поджелудочной железы, так что уровни CD16<sup>+</sup> моноцитов или неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в периферической крови падают до уровня менее 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение 3 дней после введения первой дозы антител и остаются на уровне менее 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение по меньшей мере еще 10 дней, например до введения следующей дозы анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут снижать опухолевую массу у онкологических пациентов. Например, у некоторых пациентов с раком поджелудочной железы опухолевая масса может быть снижена по меньшей мере на 30% в течение 50-100 дней после начала лечения комбинацией анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления такое снижение уровня CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов и/или опухолевой массы можно наблюдать у пациентов с раком поджелудочной железы, получающих 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба каждые 2 недели, либо с химиотерапией, либо без нее. В некоторых вариантах осуществления такое снижение уровня CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов и/или опухолевой массы можно наблюдать у пациентов с раком поджелудочной железы, получающих 1, 2, 3, 4, 5 или 6 мг/кг кабирализумаба каждые 2 недели и 300-600 мг ниволумаба каждые 4 недели, либо с химиотерапией, либо без нее. В некоторых вариантах осуществления такое снижение уровня CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов и/или опухолевой массы можно наблюдать у пациентов с раком поджелудочной железы, получающих 4 мг/кг кабирализумаба каждые 2 недели и 450-500 мг ниволумаба каждые 4 недели, либо с химиотерапией, без нее. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой метастатический рак поджелудочной железы, который распространился на другие органы, такие как печень и/или легкое, и лечение может обеспечивать уменьшение опухолевой массы (т.е. уменьшения размера опухоли) в одном или более местах метастазирования, таких как печень или легкое.

Дополнительные методы лечения рака.

Настоящее изобретение также включает способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту ингибитора CSF1R или CSF1, описанного в настоящей заявке, такого как анти-CSF1R антитело, ингибитора CSF-1 или ингибитора CSF-1R, описанного в настоящем описании, в комбинации с ингибитором PD-1/PD-L1, описанным в настоящем описании, таким как анти-PD-1 антитело, ингибитором PD-1 или ингибитором PD-L1, описанным в настоящем описании, причем определяют, что рак является микросателлитно-стабильным (MSS), и/или что рак имеет TMB менее 20, менее 15 или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем определяют, что рак является микросателлитно-стабильным (MSS), и/или что рак имеет TMB менее чем 20, 15 или 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак является MSS, и что рак имеет TMB менее 20, менее 15 или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 15 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 300 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. Как правило, пациенты с раковыми заболеваниями, определенными как являющиеся MSS и имеющие TMB, например, менее 20, менее 15 или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES, не отвечают на монотерапию ингибитором PD-1/PD-L1.

В некоторых таких способах анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержа-

щую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; и причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых способах анти-CSF1R антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>, и/или анти-PD-1 антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых таких способах тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой эмактузумаб (RG7155), AMG 820 или SNDX 6352 (UCB 6352), или другое анти-CSF1R антитело, или его заменяют ингибитором CSF1R или ингибитором CSF1, описанным в настоящем описании, таким как, например, малая молекула, например, JNJ-40346527 (в настоящее время называемая PRV-6527), например, ингибитором тирозинкиназной активности CSF-1R, или другого действия.

В некоторых из вышеуказанных способов анти-PD-1 антитело вводят субъекту перед введением анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело вводят через 30-120 минут после введения анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 минут, и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 минут. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-120 минут после окончания инфузии анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-60 минут (например, 30 минут) после окончания инфузии анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых таких вариантах осуществления субъект является пациентом с неадекватной реакцией на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб, и анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, причем кабирализумаб вводят в дозе 4 мг/кг один раз каждые две недели, и причем ниволумаб вводят в дозе 3 мг/кг один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичников, рак почки, злокачественную глиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN). В некоторых вариантах осуществления рак является раком поджелудочной железы.

Способы определения чувствительности к комбинированной терапии анти-CSF1R и анти-PD-1 антителами.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение субъекту по меньшей мере одной дозы ингибитора CSF1R или CSF1, раскрытого в настоящем описании, такого как анти-CSF1R антитело, ингибитор CSF-1 или ингибитор CSF-1R, раскрытый в настоящем описании, в комбинации с ингибитором PD-1/PD-L1, описанным в настоящем описании, таким как анти-PD-1 антитело, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1, раскрытый в настоящем описании, (например, введение субъекту анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела), например, в виде одной дозы или двух доз, причем уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена определяют до и после введения по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. Если данные уровни экспрессии указывают на то, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена увеличивается, то лечение субъекта, например, анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом можно продолжать. Некоторые варианты осуществления включают способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту по меньшей мере одной дозы ингибитора CSF1R или CSF1, раскрытого в настоящем описании, такого как анти-CSF1R антитело, ингибитор CSF-1 или ингибитор CSF-1R, раскрытый в настоящем описании, в комбинации с ингибитором PD-1/PD-L1, таким как

анти-PD-1 антитело, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1, раскрытый в настоящем описании, например анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, например в виде одной или двух доз, причем определяют, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена повышается, где по меньшей мере один маркерный ген включает одно или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GZM, GNLY, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3; и затем продолжение лечения субъекта, например анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. В дополнительных вариантах осуществления способ включает первичное определение или уже сделанное определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3, затем введение по меньшей мере одной дозы комбинированного лечения, такого как анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело, например в виде одной или двух доз, а затем повторное определение или уже сделанное определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена. Если данные уровня экспрессии указывают на то, что уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена увеличивается после введения, то лечение субъекта, например, анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом можно продолжить. В других вариантах осуществления способ включает первичное определение или уже сделанное определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена, содержащего один или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3, затем введение по меньшей мере одной дозы ингибитора CSF1R или CSF1, раскрытого в настоящем описании, такого как анти-CSF1R антитело, ингибитор CSF-1 или ингибитор CSF-1R, раскрытый в настоящем описании, в комбинация с ингибитором PD-1/PD-L1, таким как PD-1 антитело, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1, раскрытый в настоящем описании, например анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, например, в виде одной или двух доз и затем определение того, что после введения уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена увеличился, и затем дальнейшее предоставление субъекту лечения, например, анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом.

В любом из указанных выше способов, по меньшей мере, один маркерный ген может содержать: (a) по меньшей мере, один провоспалительный маркерный ген, содержащий: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1 и TNF, (b) по меньшей мере один В-клеточный маркер, содержащий: CD72, CD79A, CD79B, MS4A1 и TNFRSF17, (c) по меньшей мере один маркер CD8 Т-клеток, содержащий: CD3D, CD8A и CD8B, (d) по меньшей мере один маркер эффекторных цитотоксических Т-клеток, содержащий: GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7 и PRF1; и/или (e) по меньшей мере один маркер рецептора эффекторных Т-клеток, содержащий: BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. В указанных выше способах по меньшей мере один маркерный ген может дополнительно включать измерение уровня экспрессии одного или более из CSF1R, CSF-1 и IL-34, причем увеличение уровней экспрессии CSF-1 и IL-34 после введения указывает на то, что субъект является чувствительным к лечению, в то время как снижение уровня экспрессии CSF1R указывает на то, что субъект не является чувствительным к лечению. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение уровня экспрессии одного или более противовоспалительных маркеров, содержащих: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9 и TGFB1. В некоторых вариантах осуществления уровни этих маркеров у субъектов, чувствительных к лечению, не изменяются или не увеличиваются.

В любом из описанных выше способов уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена может быть измерен методом секвенирования РНК, примененным к РНК, выделенной или присутствующей в образцах биопсии опухоли. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена может быть измерен по уровню белка, например, с помощью иммуногистохимии (ИHC) в образце опухоли. В некоторых вариантах осуществления образцы биопсии опухоли получают от субъекта до начала лечения и через примерно 4 недели после начала лечения (или после двух доз Q2W).

В некоторых вариантах осуществления концентрацию лигандов CSF1R (CSF-1 и IL34) и/или уровень неклассических (CD14<sup>DIM</sup>CD16<sup>BRIGHT</sup>; т.е. CD14+CD16++) моноцитов в периферической крови измеряют у субъектов до и после введения описанной выше комбинированной терапии необязательно в комбинации с измерением уровней экспрессии маркерного гена, описанного выше. Изменения концентраций лигандов CSF1R в периферической крови могут быть измерены с помощью иммуноферментного анализа (ELISA), а изменения количества неклассических моноцитов могут быть определены, например, с помощью проточной цитометрии. Более низкий уровень концентрации лиганда CSF1R и/или уровень неклассических моноцитов в периферической крови, например, после одной или двух доз лечения или через 4



недели после начала лечения относительно исходного уровня до начала лечения может указывать на то, что пациент отвечает на лечение. Способы лечения могут включать измерение концентрации лигандов CSF1R и/или уровня неклассических моноцитов в периферической крови.

В некоторых вариантах осуществления уровни экспрессии РНК CSF1R и/или его лигандов CSF-1 и IL34 измеряют у субъектов до и после введения описанной выше комбинированной терапии необязательно в комбинации с измерением уровней экспрессии маркерного гена, описанного выше, и/или необязательно в комбинации с измерением концентрации этих молекул или уровня неклассических моноцитов в периферической крови. Изменения этих уровней экспрессии могут быть измерены, например, методом секвенирования РНК, примененным к РНК, выделенной из или имеющихся образцов биопсии опухоли. В некоторых вариантах осуществления образцы биопсии опухоли получают от субъекта до начала лечения и через примерно 4 недели после начала лечения (или после двух доз Q2W). Увеличение экспрессии CSF-1 и/или IL-34, например, после введения одной или двух доз лечения или через 4 недели после начала лечения относительно исходного уровня до начала лечения может указывать на то, что пациент реагирует на лечение. Увеличение экспрессии CSF1R за этот же период может указывать на то, что пациент не является чувствительным к лечению.

В любом из вышеуказанных способов лечения рак может быть определен, как являющийся MSS, и/или определен с помощью анализа Foundation One® CDx™, как имеющий TMB менее 20, менее 15 или менее 10 мутаций на мегабазу, или определен с помощью WES, как имеющий менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак является MSS и имеет TMB менее 20, менее 15 или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 15 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 300 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит варируемую область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит варируемую область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит варируемую область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит варируемую область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой эмактузумаб (RG7155), AMG 820 или SNDX 6352 (UCB 6352), или другое анти-CSF1R антитело, или представляет собой ингибитор CSF1R или ингибитор CSF1, раскрытый в настоящем описании, такой как малая молекула, например, JNJ-40346527 (в настоящее время называемая PRV-6527), например, ингибитор тирозинкиназной активности CSF-1R, или другого действия.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело вводят субъекту перед введением анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело вводят через 30-120 минут после введения анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 минут и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 минут. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-

120 минут после окончания инфузии анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-60 минут (например, 30 минут) после окончания инфузии анти-PD-1-антитела. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб, и анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, причем кабирализумаб вводят в дозе 4 мг/кг один раз каждые две недели, и причем ниволумаб вводят в дозе 3 мг/кг один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичников, рак почки, злокачественную глиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN). В некоторых вариантах осуществления рак является раком поджелудочной железы.

Настоящее изобретение также относится к способу определения или предсказания чувствительности больного раком субъекта к лечению ингибитором CSF1R или CSF1, раскрытым в настоящем описании, таким как анти-CSF1R антитело, ингибитор CSF-1 или ингибитор CSF-1R, раскрытый в настоящем описании, в комбинации с ингибитором PD-1/PD-L1, таким как анти-PD-1 антитело, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1, раскрытый в настоящем описании, например, комбинацией анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела, причем способ включает определение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена до и после введения субъекту по меньшей мере одной дозы комбинированной терапии, причем по меньшей мере один маркерный ген содержит один или более из: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1, TNF, CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17, CD3D, CD8A, CD8B, GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1, BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. В некоторых вариантах осуществления увеличение уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена указывает на чувствительность. В любом из указанных выше способов, по меньшей мере, один маркерный ген содержит: (a) по меньшей мере, один провоспалительный маркерный ген, содержащий: CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1 и TNF, (b) по меньшей мере, один В-клеточный маркер, содержащий: CD72, CD79A, CD79B, MS4A1 и TNFRSF17, (c) по меньшей мере, один маркер CD8 Т-клеток, содержащий: CD3D, CD8A и CD8B, (d) по меньшей мере один маркер эффекторных цитотоксических Т-клеток, содержащий: GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7 и PRF1; и/или (e) по меньшей мере один маркер рецептора эффекторных Т-клеток, содержащий: BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT и FOXP3. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают измерение уровня экспрессии одного или более из CSF1R, CSF-1 и IL-34, причем увеличение уровней экспрессии CSF-1 и IL-34 после введения указывает на то, что субъект является чувствительным к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом, в то время как уменьшение уровня экспрессии CSF1R указывает на то, что субъект не является чувствительным к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение уровня экспрессии одного или более противовоспалительных маркеров, содержащих: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9 и TGFB1. В некоторых вариантах осуществления уровни этих маркеров не изменяются или не увеличиваются у субъектов, чувствительных к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. В некоторых вариантах осуществления между определениями уровня экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена субъекту вводят одну или две дозы анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают определение уровня экспрессии одного или более противовоспалительных маркеров, содержащих: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9 и TGFB1. В некоторых вариантах осуществления уровни этих маркеров не изменяются или не увеличиваются у субъектов, чувствительных к лечению анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом. В любом из вышеуказанных способов уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена может представлять собой уровень экспрессии РНК, например, измеренный с помощью транскриптомного анализа или анализа методом ПЦР с обратной транскриптазой. В любом из вышеуказанных способов может быть определено, что рак является MSS, и/или может быть определено, что рак имеет TMB менее 20 мутаций на мегабазу, менее 15 мутаций на мегабазу или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак является MSS и имеет TMB менее 20, менее 15 или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 15 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 300 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES. В некоторых вариантах осуществления определяют, что рак имеет TMB менее 10 мутаций на мегабазу, опреде-

ленную с помощью анализа Foundation One® CDx™, или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью WES.

В любом из вышеуказанных способов уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена может быть измерен методом секвенирования РНК, примененным к РНК, выделенной или присутствующей в образцах биопсии опухоли. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии по меньшей мере одного маркерного гена может быть измерен по уровню белка, например, с помощью иммуногистохимии (ИHC) в образце опухоли. В некоторых вариантах осуществления образцы биопсии опухоли получают от субъекта до начала лечения и через примерно 4 недели после начала лечения (или после двух доз Q2W).

В некоторых вариантах осуществления определение или прогнозирование чувствительности включает измерение концентрации лигандов CSF1R (CSF-1 и IL34) и/или уровня неклассических (CD14<sup>DIM</sup>CD16<sup>BRIGHT</sup>; т.е. CD14+CD16++) моноцитов в периферической крови у субъектов до и после введения описанной выше комбинированной терапии, необязательно в комбинации с измерением уровня экспрессии вышеуказанных маркерных генов. Изменения концентраций лигандов CSF1R в периферической крови могут быть измерены с помощью иммуноферментного анализа (ELISA), а изменения количества неклассических моноцитов могут быть измерены, например, с помощью проточной цитометрии. Более низкий уровень концентрации лиганда CSF1R и/или неклассических моноцитов в периферической крови, например, после одной или двух доз лечения или через 4 недели после начала лечения относительно исходного уровня до начала лечения, может указывать на то, что пациент отвечает на лечение. Способы лечения могут включать измерение концентрации лигандов CSF1R и/или уровня неклассических моноцитов в периферической крови.

В некоторых вариантах осуществления уровни экспрессии РНК CSF1R и/или его лигандов, CSF-1 и IL34, измеряют у субъектов до и после введения описанной выше комбинированной терапии необязательно в сочетании с измерением уровней экспрессии указанного выше маркерного гена и/или необязательно в сочетании с измерением концентрации этих молекул или уровня неклассических моноцитов в периферической крови в качестве средства определения или предсказания чувствительности к лечению этой комбинацией. Изменения этих уровней экспрессии могут быть измерены, например, с помощью секвенирования РНК, применительно к РНК, выделенной из полученных образцов биопсии опухоли. В некоторых вариантах осуществления образцы биопсии опухоли получают от субъекта до начала лечения и через примерно 4 недели после начала лечения (или после двух доз Q2W). Увеличение экспрессии CSF-1 и/или IL-34, например, после введения одной или двух доз терапии или через 4 недели после начала лечения относительно исходного уровня до начала лечения, может указывать на то, что пациент реагирует на лечение. Увеличение экспрессии CSF1R за этот же период может указывать на то, что пациент не является чувствительным.

В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10; и причем анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой фрагмент Fab, Fv, scFv, Fab' или (Fab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, причем легкая цепь анти-PD-1 антитела содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, причем анти-PD-1 антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или PDR001. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, причем анти-CSF1R антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, причем анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой эматузумаб (RG7155), AMG 820 или SNDX 6352 (UCB 6352), или другое анти-CSF1R антитело, или представляет собой ингибитор CSF1R или ингибитор CSF1, раскрытый в настоящем описании, такой как малая молекула, например, JNJ-40346527 (в

настоящее время называемая PRV-6527), например, ингибитор тирозинкиназной активности CSF-1R, или другого действия.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1. В некоторых таких вариантах осуществления субъект является неадекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект является невосприимчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например, после введения по меньшей мере 2 доз. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R антитело представляет собой кабирализумаб, и анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, причем кабирализумаб вводят в дозе 4 мг/кг один раз каждые две недели, и причем ниволумаб вводят в дозе 3 мг/кг один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичников, рак почки, злокачественную глиому, меланому, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN). В некоторых вариантах осуществления рак является раком поджелудочной железы.

Пути введения и носители.

В различных вариантах осуществления антитела можно вводить *in vivo* различными путями, включая, без ограничения, пероральный, внутриаартериальный, парентеральный, интраназальный, внутривенный, внутримышечный, внутрисердечный, внутрижелудочковый, интратрахеальный, буккальный, ректальный, внутривнутрибрюшинный, внутрикожный, местный, трансдермальный и интратрахеальный или иным образом путем имплантации или ингаляции. Композиции по настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде состава в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной лекарственных формах; включая, без ограничения, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, клизмы, инъекции, ингалянты и аэрозоли.

В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, представлены в составах с широким разнообразием фармацевтически приемлемых носителей (см., например, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Доступны различные фармацевтически приемлемые носители, которые включают несущие среды, адъюванты и разбавители. Кроме того, также доступны различные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как pH-регулирующие и буферные агенты, регулирующие тоничность агенты, стабилизаторы, смачивающие агенты и т.п. Неограничивающие примеры носителей включают физиологический раствор, забуференный физиологический раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации.

В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, могут быть приготовлены в виде составов для инъекции, включая подкожное введение, путем растворения, суспендирования или эмульгирования этих составов в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие масла, синтетические глицериды алифатических кислот, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоль; и, если необходимо, с использованием обычных добавок, таких как соли-стабилизаторы, регулирующие тоничность агенты, суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, стабилизаторы и консерванты. В различных вариантах осуществления композиции могут быть приготовлены в виде состава для ингаляции, например, используя приемлемые пропелленты под давлением, такие как дихлордифторметан, пропан, азот и т.п. В различных вариантах осуществления композиции также могут быть составлены в виде микрокапсул с замедленным высвобождением, например, используя биоразлагаемые или небiorазлагаемые полимеры. Неограничивающий пример биоразлагаемого состава включает полимер молочной кислоты и гликолевой кислоты. Неограничивающий пример небiorазлагаемого состава включает эфир полиглицерина и жирной кислоты. Некоторые способы приготовления таких составов описаны, например, в EP 1155584 A1.

Также предоставляются фармацевтические упаковки и наборы, содержащие один или более контейнеров, каждый из которых содержит одну или более доз антитела или комбинации антител. В некоторых вариантах осуществления предоставляется единичная дозированная форма, причем единичная дозированная форма содержит заранее определенное количество композиции, содержащей антитело или комбинацию антител с одним или более дополнительными агентами или без них. В некоторых вариантах осуществления такая единичная дозированная форма поставляется в одноразовом предварительно заполненном шприце для инъекции, например, или в виде набора. В различных вариантах осуществления композиция, содержащаяся в единичной дозированной форме, может включать физиологический раствор, сахарозу или т.п.; буфер, такой как фосфатный или т.п.; и/или может быть приготовлена в виде состава в стабильном и эффективном диапазоне pH. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления композиция может быть представлена в виде лиофилизированного порошка, который может быть восстановлен путем добавления подходящей жидкости, например, стерильной воды. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или более веществ, которые ингибируют агрегацию белка, включая, без ограничения, сахарозу и аргинин. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению содержит гепарин и/или протеогликан.

Дополнительная комбинированная терапия.

Антитела можно вводить отдельно или с другими способами лечения. Они могут быть введены до, по существу одновременно или после других способов лечения, например, хирургии, дополнительной химиотерапии, лучевой терапии или введения биологического вещества, такого как другое терапевтическое антитело. В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал или прогрессировал после терапии, выбранной из хирургии, химиотерапии и лучевой терапии, или их комбинации.

Для лечения рака поджелудочной железы, как обсуждается в настоящем описании, антитела можно вводить в сочетании с одним или более дополнительными противораковыми агентами, такими как химиотерапевтический агент, агент, ингибирующий рост, антиангиогенный агент и/или противоопухолевая композиция. Неограничивающие примеры химиотерапевтического агента, агента, ингибирующего рост, антиангиогенного агента, противоракового агента и противоопухолевой композиции, которые можно использовать в комбинации с антителами по настоящему изобретению, представлены в настоящем документе в разделе "Определения".

### Примеры

Обсуждаемые ниже примеры предназначены исключительно для иллюстрации изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом. Эти примеры не означают, что приведенные ниже эксперименты охватывают все возможные эксперименты или являются единственно проведенными экспериментами. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых численных значений (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые ошибки и отклонения эксперимента. Если не указано иное, доли представляют собой массовые доли, молекулярная масса представляет собой среднемассовую молекулярную массу, температура приведена в градусах Цельсия, а давление равно атмосферному или близко к нему.

Пример 1. Комбинация кабирализумаба и ниволумаба у пациентов с запущенным раком поджелудочной железы.

В рамках исследования NCT02526017 эскалации дозы на фазе 1a, полный протокол которого приведен ниже в примере 3 и кратко описан в примере 2, пациентов с запущенными солидными опухолями лечили кабирализумабом в дозах 1, 2, 4, и 6 мг/кг отдельно, и затем в комбинации с ниволумабом в дозе 3 мг/кг. Оба антитела вводили внутривенно один раз каждые две недели (IV Q2W) по схеме 3+3+3. Этап применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции выполняли в отношении нескольких типов солидных опухолей. По состоянию на август 2017 года 205 пациенты прошли лечение комбинацией кабирализумаба и ниволумаба. Большинство получало 4 мг/кг Q2W кабирализумаба плюс 3 мг/кг Q2W ниволумаба. Кабирализумаб, один или в комбинации с ниволумабом, продемонстрировал опосредованный мишенью клиренс и дозозависимое увеличение воздействия, а также фармакодинамическую активность, о чем свидетельствует снижение уровня неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в кровотоке. Связанные с лечением неблагоприятные явления 3-5 степени (TRAE), характерные для кабирализумаба, имели место у 43% пациентов, и 13% пациентов прекратили лечение из-за неблагоприятных явлений (AE). Повышение уровня креатининфосфокиназы (14%) и аспаратаминотрансферазы (AST) (7%) было одним из наиболее распространенных TRAE степени 3, но было вторичным по отношению к истощению макрофагов, вызванному кабирализумабом, и обратимым без значительных клинических последствий.

Эффективность оценивали в когорте из 31 пациента с раком поджелудочной железы, ранее получавших химиотерапию и не получавших иммунотерапию. Среди микросателлитно стабильных пациентов у 3 пациентов наблюдали подтвержденный частичный ответ (в течение 293, 275 и 168 дней исследования) и у 1 пациента заболевание оставалось стабильным в течение продолжительного периода времени (182 дней); у 1 пациента с прогрессирующим заболеванием после лечения наблюдали >40% снижение целевых поражений относительно исходного уровня (в течение 247 дней исследования). 6-месячная частота контроля заболевания составила 13%, а частота объективных ответов составила 10%.

Согласно данным, полученным к настоящему моменту, кабирализумаб плюс ниволумаб продемонстрировали приемлемый профиль безопасности в нескольких когортах и обнадеживающую предварительную противоопухолевую активность при раке поджелудочной железы. Эти результаты продемонстрировали потенциальную иммунотерапевтическую стратегию для лечения пациентов с опухолями, резистентными к блокаде анти-PD-1.

Пример 2. Комбинированная терапия анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом.

В этом примере кратко описан протокол испытаний на фазе 1 комбинации кабирализумаба и ниволумаба, который описан ранее в примере 6 в международной публикации № WO 2016/069727.

Кабирализумаб, анти-CSF1R антитело (содержащее последовательности тяжелой и легкой цепей SEQ ID NO: 13 и 14), вводят в комбинации с ниволумабом, антителом анти-PD-1 (содержащим последовательности тяжелой и легкой цепей SEQ ID NO: 23 и 24 и 25 и 26), в увеличивающихся дозах субъектам с различными типами опухолей, включая NSCLC, меланому, SCCN, рак мочевого пузыря и рак поджелудочной железы. Анти-CSF1R антитело вводят в дозах от 1 до 10 мг/кг. Анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело вводят одновременно каждые 2 недели.

Анти-CSF1R антитело и анти-PD-1 антитело вводят трем подгруппам пациентов с меланомой: на-

ивным (никогда не получавшим ни одно из этих антител), с приобретенной резистентностью (с прогрессирующим заболеванием после первоначального ответа на анти-PD-1 антитело), и с резистентностью de novo (не имеющим ответа на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1).

Образцы пункционной биопсии до и после лечения получали у подгруппы субъектов для оценки потенциальных изменений в иммунных клетках, строме и опухолевых клетках после лечения. В дополнение к окрашиванию гематоксилином и эозином для оценки общей клеточности опухоли использовали специальные анализы для отслеживания количества и подтипов макрофагов. Пациентов дополнительно наблюдали на общий ответ, иммунный ответ и общую выживаемость.

У некоторых, большинства или всех пациентов после лечения комбинацией наблюдается увеличение количества CD8<sup>+</sup> Т-клеток и/или уменьшение количества Тreg клеток. Кроме того, у некоторых, большинства или всех пациентов после лечения комбинацией количество опухоль-стимулирующих макрофагов M2 уменьшается, а количество опухоль-суппрессирующих макрофагов M1 увеличивается. Наконец, у некоторых, большинства или всех пациентов после лечения комбинацией увеличивается некроз опухоли.

Пример 3. Краткое описание клинического испытания монотерапии и комбинированной терапии анти-CSF1R антителом и анти-PD-1 антителом.

В этом примере представлен более подробный протокол испытаний на фазе 1 комбинации кабирализумаба и ниволумаба, который ранее описан в примере 7 в международной публикации № WO 2016/069727.

Анти-CSF1R антитело, кабирализумаб, вводят в виде монотерапии и в комбинации с анти-PD-1 антителом, ниволумабом, пациентам с отобранными запущенными раковыми заболеваниями, и пациентам, которые ранее не получали ингибитор сигнального пути CSF1R, в открытом многоцентровом исследовании эскалации дозы и применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции. Ниволумаб был ранее одобрен для применения при меланоме, метастатическом NSCLC и в комбинации с ипиллумабом, анти-CTLA-4 антителом, для лечения метастатической меланомы. В группах комбинации кабирализумаба и ниволумаба вводят в первый день каждого 14-дневного цикла лечения; сначала вводят ниволумаб в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с 30-минутным перерывом между 2 инфузиями, затем следует внутривенная 30-минутная инфузия кабирализумаба.

Первая фаза исследования (фаза 1a) включает две контрольные когорты монотерапии кабирализумабом (1aM1 и 1aM2) и три когорты эскалации дозы кабирализумаба в комбинации с ниволумабом (1aC1, 1aC2 и 1aC3). Вторая фаза исследования (фаза 1b) включает восемь когорт (1b1-1b8) по шести раковым заболеваниям. Всего в исследовании примут участие примерно 270 пациентов, 30 на фазе 1 и 240 на фазе 2 по 30 пациентов в каждой из 8 когорт второй фазы. Отдельных пациентов включают не более чем в одну из групп исследования 1aM, 1aC или 1b. На фиг. 1 показана схема исследования.

На фазе 1a пациенты, получающие монотерапию, в когортах 1aM1 и 1aM2 получают 2, 4 или 6 мг/кг кабирализумаба один раз каждые 14 дней (q2w). Когорты комбинированной терапии 1aC1, 1aC2 и 1aC3 получают 1, 2 или 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба один раз каждые 14 дней (q2w). Пациенты в когортах 1aM1 и 1aC1 проходят лечение в течение полных двух 14-дневных циклов в пределах 28-дневного периода, и после этого получают лечение другие когорты. Также может быть включена когорта, получающая 3 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба. На фазе 1a пациенты могут быть включены либо в когорты монотерапии, либо комбинированной терапии, если они имеют гистологически или цитологически подтвержденную солидную опухоль с локальным рецидивом или метастазами, которая прогрессировала после стандартного лечения, или не подходит для стандартного лечения. Пациенты, которые ранее получали какое-либо лечение любым препаратом, нацеленным на путь PD-1, из исследования исключаются.

На фазе 1b лечение получают восемь когорт пациентов следующим образом.

Когорта 1b1: NSCLC (второй или третьей линии, ранее не получавшие (наивные) анти-PD-1 терапию).

Эта когорта может включать пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным плоскоклеточным или неплоскоклеточным NSCLC стадии IIIB или IV (согласно руководству по определению стадийности рака легкого в торакальной онкологии версии 7 Международной ассоциации) и с рецидивом или прогрессированием заболевания после мультимодальной терапии (лучевой терапии, хирургической резекции или окончательного химиолучевого облучения) в случае местно-распространенного или метастатического заболевания. Эта когорта может включать пациентов, у которых болезнь начала прогрессировать или возник рецидив во время и/или после курса лечения прогрессирующего или метастатического заболевания с помощью двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины. Пациенты, которые ранее получали какое-либо лечение любым препаратом, нацеленным на путь PD-1, из исследования исключаются.

Когорта 1b2: NSCLC (пациенты, невосприимчивые к препаратам, нацеленным на PD-1).

Эта когорта может включать пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным NSCLC с местно-распространенным заболеванием стадии IIIB или стадии IV, и пациентов с рентгенологическими признаками прогрессирования заболевания, наблюдаемыми во время лечения препаратом, нацеленным на сигнальный путь PD-1, которое не привело к улучшению клинических показателей (т.е.

без CR и без PR), и с прогрессирующим заболеванием в качестве наилучшего ответа. В контексте этой когорты невосприимчивыми пациентами являются пациенты, у которых отсутствует клинический ответ после приема по меньшей мере 2 доз любого препарата, нацеленного на PD-1. Пациенты с непереносимостью любого препарата, нацеленного на сигнальный путь PD-1, исключаются из исследования, если непереносимость определена как любое нежелательное явление степени 4, связанное с лечением, или любое нежелательное явление степени 2 или 3, которое неприемлемо для пациента и которое сохраняется, несмотря на примененные стандартные контрмеры.

Когорта 1b3: меланома (анти-PD-1 терапии, наивная).

Эта когорта может включать пациентов с гистологически или цитологически подтвержденной меланомой стадии III или IV в соответствии с системой стадирования опухолей, разработанной Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC), которые либо являются невосприимчивыми к стандартной терапии, либо не переносят стандартную терапию, либо отказались от стандартной терапии метастатической меланомы. Включенные пациенты могут иметь проявленные объективные признаки прогрессирования заболевания, несмотря на лечение ингибитором BRAF, или могут иметь BRAF дикого типа. Пациенты, которые ранее получали какое-либо лечение любым препаратом, нацеленным на путь PD-1 и которые являются мутантами по BRAF или у которых мутационный статус BRAF неизвестен или не может быть определен, исключаются из исследования.

Когорта 1b4: меланома (устойчивая к лечению препаратами, нацеленными на PD-1, или рецидивная после такого лечения).

Пациенты в этой когорте могут иметь гистологически или цитологически подтвержденную неоперабельную меланому стадии III или IV согласно системе стадирования AJCC. Включенные пациенты могут иметь радиологическое подтверждение прогрессирования заболевания, полученное во время лечения ингибитором иммунной контрольной точки или препаратом, нацеленным на PD-1, которое не привело к улучшению клинических показателей, или у которых прогрессирование заболевания является наилучшим ответом на лечение препаратом, нацеленным на PD-1, или у которых наблюдается прогрессирование заболевания после начального улучшения клинических показателей. В контексте этой когорты невосприимчивыми пациентами являются пациенты, у которых отсутствует клинический ответ после приема по меньшей мере 2 доз любого препарата, нацеленного на PD-1. Включенные пациенты могут иметь проявленные объективные признаки прогрессирования заболевания, несмотря на лечение ингибитором BRAF, или могут иметь BRAF дикого типа. Любая предшествующая противораковая терапия, включая дакарбазин, ингибитор BRAF (в случае положительного результата на наличие мутации BRAF V600) и/или ипилимумаб и паллиативную лучевую терапию, должна быть завершена по меньшей мере за 3 недели до введения исследуемого препарата, и лечение препаратом, нацеленным на PD-1, прекращают по меньшей мере за 6 недель до приема первой дозы исследуемого препарата. Пациенты, которые не переносят любое лекарственное средство, нацеленное на путь PD-1, определенное выше, исключаются из исследования, как и пациенты, которые являются мутантами по BRAF или у которых мутационный статус BRAF либо неизвестен, либо не может быть определен.

Когорта 1b5: плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN) (вторая линия).

Пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным рецидивирующим или метастатическим SCCHN (ротовая полость, глотка, гортань) стадии III или IV и не восприимчивые к местной терапии, направленной на излечение (операция или лучевая терапия с химиотерапией или без), могут быть включены в эту когорту. У пациентов также возможно прогрессирование или рецидив заболевания в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата платины при адъювантной терапии (т.е. с облучением после операции), терапии первичного рака (т.е. с облучением), рецидивного или метастатических форм рака. Клиническое прогрессирование после терапии препаратами на основе платины является допустимым событием для включения в исследование и определяется как прогрессирование поражения размером не менее 10 мм, которое поддается измерению штангенциркулем (например, поверхностное поражение кожи согласно RECIST v1.1), или поражение, которое визуализировано и зарегистрировано фотографическим способом с измерениями и прогрессирование которого доказано. Пациенты, которые ранее получали какое-либо лечение любым препаратом, нацеленным на путь PD-1, исключаются из исследования.

Когорта 1b6: рак поджелудочной железы (вторая линия).

Включенные пациенты могут иметь гистологически или цитологически подтвержденную локализованную или метастатическую аденокарциному поджелудочной железы, на которую не оказала лечебного воздействия (или которая не показана для лечения) стандартная терапия. Пациенты также ранее могли быть подвержены хирургической операции, лучевой терапии для лечения местно-распространенной или метастатической аденокарциномы поджелудочной железы, при условии подтверждения прогрессирования заболевания. Все токсические эффекты должны быть устранены, и последняя фракция лучевой терапии должна быть завершена по меньшей мере за 4 недели до первого введения исследуемого препарата. Пациенты, которые ранее получали какое-либо лечение любым препаратом, нацеленным на путь PD-1, исключаются из исследования.

Когорта 1b7: колоректальный рак (третья линия).

Включенные пациенты могут иметь гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному ободочной и прямой кишки, и у них может быть метастатический колоректальный рак с подтвержденным прогрессированием заболевания после последнего получения стандартной терапии или непереносимость стандартной терапии (и одобренные терапевтические средства должны включать фторпиримидин, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб и, в случае KRAS дикого типа, цетуксимаб или панитумумаб). Пациенты, которые ранее получали какое-либо лечение любым препаратом, нацеленным на путь PD-1, исключаются из исследования.

Когорта 1b8: злокачественная глиома (первый рецидив).

Пациенты в этой когорте могут иметь гистологически или цитологически подтвержденную злокачественную глиому IV степени (глиобластому или глиосаркому) согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ранее могли быть подвергнуты лечению с хирургическим вмешательством, лучевой терапии и лечению темозоломидом. У пациентов может быть зарегистрирован первый рецидив по результатам диагностической биопсии или МРТ с контрастным усилением, выполненный в течение 21 дня после введения первого исследуемого лекарственного средства, в соответствии с критериями оценки клинического ответа в нейроонкологии (RANO). Пациенты исключаются, если они ранее получали лечение бевацизумабом или другим агентом, нацеленным на рецептор VEGF или VEGF, имели более 1 рецидива глиобластомы или глиосаркомы или ранее подвергались воздействию любого препарата, нацеленного на PD-1.

Пациентам монотерапии вводят кабирализумаб в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Пациентам комбинированной терапии сначала вводят ниволумаб в дозе 3 мг/кг в виде в/в 30-минутной инфузии в первый день каждого 14-дневного цикла лечения. Они получают кабирализумаб после инфузии ниволумаба в 1-й день каждого 14-дневного цикла лечения с перерывом в 30 минут между двумя инфузиями.

Биопсию в месте опухоли берут до дня 1 первого цикла исследования и в день 29. Пациентов также оценивают на общую выживаемость после исследования, выживаемость без прогрессирования и продолжительность ответа у тех пациентов, у которых имеется подтвержденный ответ, основанный на критериях RECIST v1.1. КТ/МРТ (грудная клетка, брюшная полость, таз и мозг) выполняют до дня 1, во время лечения и после исследования, и выполняют измерение опухолевой массы. Основным параметром ответа является частота объективного ответа, которая представляет собой количество пациентов с полным или частичным ответом, деленное на общее количество пациентов с заболеванием, поддающимся измерению на исходном уровне. Реакцию опухоли оценивают с помощью RECIST v1.1, Приложение F.

Пример 4: Полный протокол клинического испытания фазы 1a и фазы 1b. -Клиническое испытание по оценке монотерапии и комбинированной терапии анти-CSF1R антителом (кабирализумабом) и анти-PD-1 антителом (ниволумабом).

В этом примере кратко изложен протокол испытания фазы 1 для комбинации кабирализумаба и ниволумаба, который ранее описан в примере 8 в международной публикации № WO 2016/069727.

1. Введение и обоснование исследования.

Рецептор колониестимулирующего фактора 1 и связанные с опухолью макрофаги.

Макрофаги представляют собой миелоидные клетки, которые выполняют различные функции в организме человека. Они могут колонизировать ткани (и опухоли) с помощью двух различных механизмов: гематогенной диссеминации циркулирующих моноцитов или локального самообновления в виде тканевых резидентных макрофагов (Lavin, 2013). Недавние исследования показали, что макрофаги оказывают свое физиологическое воздействие в тканях, в которых они активны, и играют в таких тканях уникальную роль (Lavin, 2014). Регуляция макрофагов является сложной, поскольку эти клетки активно секретируют цитокины и хемокины и реагируют на градиенты многочисленных цитокинов и хемокинов в своей локальной среде.

Связанные с опухолью макрофаги (TAM) являются одними из наиболее распространенных типов иммунных клеток в микроокружении опухоли. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что TAM поляризованы по отношению к противовоспалительному фенотипу (M2), который ингибирует противоопухолевые иммунные ответы (Noy, 2014) как через клеточно-клеточное взаимодействие, так и через растворимые факторы, такие как иммуносупрессивные цитокины. В соответствии с этим, повышенные уровни TAM связаны с плохим прогнозом в большинстве случаев рака (Komohara, 2014).

После лечения анти-CSF1R агентами макрофаги, которые не были истощены, могут быть переполаризованы из иммуносупрессивного состояния M2 в противоопухолевое состояние M1, которое поддерживает T-клеточные ответы. Это преобразование, связанное с сопутствующими методами лечения, такими как лечение анти-PD-1, может приводить к усилению воздействия на уменьшение роста опухоли (Ruffell, 2015).

В проходящих в настоящее время исследованиях PD-L1 показано, что частота ответов коррелирует с концентрацией PD-1/PD-L1 в строме опухоли (Tumeh, 2014). Следует отметить, что в строме опухоли также имеется значительное количество макрофагов, поскольку рекрутирование моноцитов в строму опухоли приводит к их развитию в направлении супрессивных макрофагов M2. Было показано, что ассоциация моноцитов и макрофагов с PD-L1 подавляет опухолеспецифический T-клеточный иммунитет и



коррелирует с плохой выживаемостью у пациентов. Как и ожидалось, блокада связанных с моноцитами PD-L1-позитивных клеток *in vivo* продемонстрировала улучшение опухолеспецифического Т-клеточного иммунитета. Исследования *in vitro* также показали, что активированные моноциты, экспрессирующие PD-L1, демонстрируют значительную задержку опухолеспецифической пролиферации Т-клеток, продукции цитокинов и цитотоксического потенциала (Kuang, 2009).

Передача сигналов рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) играет фундаментальную роль в дифференцировке, поддержании и функционировании макрофагов и подмножества других клеток миелоидного происхождения, которые включают моноциты и остеокласты (Hamilton, 2013). Двумя известными лигандами CSF1R являются CSF1 и IL34. Оба этих агониста связываются с перекрывающимися областями CSF1R с одинаковым сродством (Masteller, 2014), даже несмотря на то, что они имеют небольшую общую гомологию аминокислот. У мышей, у которых отсутствует CSF1R, наблюдается дефицит макрофагов, что подчеркивает важную роль сигнального пути CSF1R в биологии этого типа клеток (Dai, 2002). Ожидается, что фармакологические методы лечения, которые блокируют CSF1R в условиях рака, обеспечат уменьшение уровня TAM или приведут к их перепрограммированию и уменьшат подавление иммунитета. В целом, это может привести к микроокружению опухоли, которое в большей степени способствует иммунотерапии на основе иммунитета.

Кабирализумаб представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G4 (IgG4), которое связывается с человеческим CSF1R. Взаимодействие кабирализумаба и CSF1R противодействует связыванию CSF1 и IL34 с CSF1R, тем самым предотвращая активацию рецептора. Кабирализумаб ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцированное как CSF1, так и IL34, в клеточной линии, сконструированной для сверхэкспрессии CSF1R (CHO-CSF1R), что является экспериментальным подтверждением того, что кабирализумаб блокирует активацию индуцированных лигандом сигнальных путей CSF1R. Кабирализумаб также ингибирует пролиферацию, индуцированную CSF1 и IL34, и выживание моноцитов периферической крови *in vitro*, что является подтверждением того, что кабирализумаб ингибирует не только инициацию сигнальных путей CSF1 и IL34, но также последующие физиологические ответы первичных человеческих моноцитов на эти лиганды.

В сумме, эти и другие появляющиеся данные позволяют предположить, что блокирование CSF1R с помощью лечения кабирализумабом может ослабить иммуносупрессивную опухолевую среду, которая генерируется TAM, и позволит улучшить эффективность противораковой терапии на основе иммунитета. PD-1.

Белок 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1; CD279) представляет собой сигнальный рецептор клеточной поверхности, который доставляет ингибирующие сигналы, которые регулируют баланс между активацией и толерантностью Т-клеток через взаимодействие с их лигандами, PD-L1 (CD274; B7-H1) и PD-L2 (B7-DC/CD273). Он является трансмембранным белком типа I размером 55 кДа, который входит в семейство CD28 костимуляторных Т-клеточных рецепторов, которое также включает индукционный костимулятор (ICOS), цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) и аттенуатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA) (Freeman, 2000). PD-1 содержит внутриклеточный мембранный проксимальный тирозин-содержащий ингибирующий мотив иммунорецептора (ITIM) и мембранный дистальный тирозин-содержащий переключающий мотив иммунорецептора (ITSM). PD-1 преимущественно экспрессируется на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках (Nishimura, 2001a). Было показано, что его лиганды, PD-L1 и PD-L2, подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD-1 как в мышинной, так и в человеческой системах (Carter, 2002; Latchman, 2001). PD-1 доставляет отрицательный сигнал путем рекрутирования SHIP-2 в фосфорилированный остаток тирозина в ITSM в его цитоплазматической области (Chemnitz, 2004; Sheppard, 2004).

Доказательства отрицательной регуляторной роли PD-1 получены в исследованиях на мышах с дефицитом PD-1, у которых развиваются различные аутоиммунные фенотипы, включая дилатационную кардиомиопатию и волчаноподобный синдром с артритом и нефритом (Nishimura, 1999; Nishimura, 2001b; Okakaki, 2003). Появление этих аутоиммунных фенотипов зависит от генетического фона мышинного штамма; многие из этих фенотипов появляются в разное время и имеют различную пенетрантность. В дополнение к фенотипам нулевых мутаций, в нескольких мышинных моделях было обнаружено, что ингибирование PD-1 путем блокады, опосредованной антителом, играет роль в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как энцефаломиелит, болезнь "трансплантат против хозяина" и диабет I типа. (Ansari, 2003; Blazar, 2003; Salama, 2003). Вместе, эти результаты позволяют предположить, что блокада PD-1 позволяет активировать аутореактивные ответы Т-клеток, но эти ответы являются изменчивыми и зависят от различных генетических факторов хозяина. Таким образом, дефицит или ингибирование PD-1 не сопровождается универсальной потерей толерантности к аутоантигенам.

Нацеленный на PD-1 агент, ниволумаб, был клинически протестирован на нескольких типах опухолей, включая NSCLC, меланому и почечно-клеточный рак (RCC), в качестве отдельного агента или в комбинации с другими видами лечения. Некоторые данные об эффективности ниволумаба в описанных Brochu (IB) исследованиях приведены в таблице 1 ниже. Ниволумаб, когда используется отдельно, демонстрирует невероятно продолжительную эффективность в субпопуляции пациентов. Усиленный эффект комбинаций ниволумаба предполагает потенциальные возможности дополнительного улучшения

состояния пациентов, обеспечиваемого комбинированным режимом с другими непротестированными препаратами.

Ниволумаб в настоящее время одобрен FDA для лечения неоперабельной или метастатической меланомы и прогрессирующего заболевания после лечения ипилимумабом и, в случае положительной мутации BRAF V600, ингибитора BRAF. Он также одобрен для лечения метастатического плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) с прогрессированием во время или после химиотерапии с препаратами на основе платины.

Таблица 1

Сводка данных по клинической эффективности ниволумаба при меланоме, NSCLC и RCC

Исследование Номер	Исследование Препарат	Опухоль Тип	Ответ		
			ORR	DOR	OS
MDX1106-03	Ниволумаб	NSCLC	17%	17 месяцев	24% @ 24 месяца
CA209012	Ниволумаб	NSCLC	30%	NR	-
	Ниволумаб+ипилимуаб	NSCLC	13-20%	NR	-
	Ниволумаб+химиотерапия	NSCLC	33-47%	25,4-45 недель	-
	Ниволумаб+эрлоти nib	NSCLC	19%	NR	-
CA209017 <sup>a</sup>	Ниволумаб	NSCLC	-	-	9,2 месяца
CA209063 <sup>b</sup>	Ниволумаб	NSCLC	14,5%	NR	-
MDX1106-03	Ниволумаб	Меланома	31%	>6 месяцев	48% @ 24 месяца
CA209004	Ниволумаб+ипилимуаб	Меланома	42-	-	85% @
	уаб		43%		12mo
CA209037 <sup>c</sup>	Ниволумаб	Меланома	31,7%	-	-
CA209038	Ниволумаб	Меланома	18-32%	-	-
MDX1106-03	Ниволумаб	RCC	21%	>6 месяцев	48% @ 24 месяца
CA209010	Ниволумаб	RCC	20-22%	-	18,2 месяца
CA209016	Ниволумаб+ипилимуаб	RCC	43-48%	-	-
	Ниволумаб+сунити nib	RCC	52%	-	-
	Ниволумаб+пазопан иб	RCC	45%	-	-

<sup>a</sup> Opdivo Package Insert, 2015

<sup>b</sup> Rizvi, 2015

<sup>c</sup> Weber, 2015

#### 1.1 Обоснование для комбинированной терапии кабирализумабом и ниволумабом.

Кабирализумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, направленное против CSF1R. Было показано, что нацеливание антител или низкомолекулярных ингибиторов на путь CSF1R является эффективным на моделях опухолей у сингенных мышей. В мышинной модели MC38 аденокарциномы ободочной кишки антитело, нацеленное на CSF1R, приводило к значительному снижению уровня TAM, что сопровождалось положительным сдвигом соотношения CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> в сторону цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток. В недавнем клиническом исследовании было протестировано RG7155 (антитело, нацеленное на CSF1R) на пациентах с солидными опухолями, и было показано, что оно существенно снижает уровень CSF1R<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup> макрофагов в опухолях (Ries, 2014). Это уменьшение уровня макрофагов также связано с уменьшением FOXP3<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток. Эти данные позволяют предположить, что блокада CSF1R оказывает опосредованное влияние и на другие иммунные эффекторные клетки. В мышинной модели мультиформной пронеуральной глиобластомы (GBM) ингибирование низкомолекулярного CSF1R значительно увеличивало выживаемость и приводило к регрессии развивающихся опухолей (Pyonteck, 2013). В этой модели TAM не были истощены, а вместо этого происходило их преобразование в более провоспалительный фенотип при наличии ингибирования CSF1R.

В модели ортотопической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) блокада пути CSF1R, обеспечиваемая малой молекулой или анти-CSF1 антителом, приводила к селективному уменьшению уровня иммуносупрессивных TAM, впоследствии снижая иммуносупрессию. Это умень-

шение уровня иммуносупрессивных TAM позволило оставшимся провоспалительным TAM сохранить презентацию антигена и усилить противоопухолевый Т-клеточный ответ (Zhu, 2014). Это, в свою очередь, привело к увеличению ответа на интерфероны, которые активировали ингибиторы Т-клеточных контрольных точек, включая PD-L1, на опухолевых клетках. Эта контррегуляция ограничила противоопухолевый Т-клеточный ответ посредством вовлечения PD-1-ингибитора Т-клеток. Важно, что анти-PD-1 терапия способна преодолеть опосредованное PD-L1 ингибирование. Нацеливание на PD-1 в качестве единственного агента показало ограниченную эффективность в сдерживании роста опухоли PDAC, но комбинация блокады PD-1 с ингибированием CSF1R потенциально вызывала регрессию даже крупных, развивающихся опухолей.

Вместе эти данные позволяют предположить, что перепрограммирование компартмента TAM в опухолях с помощью опосредованной кабирализумабом блокады CSF1R может снизить уровни иммуносупрессивных TAM в микроокружении опухоли и повысить эффективность иммунотерапевтических агентов, воздействующих на контрольные точки, таких как ниволумаб.

1.2 Обоснование для комбинированной терапии кабирализумабом и ниволумабом в выбранных типах опухолей.

TAM могут эффективно подавлять противоопухолевые иммунные ответы. CSF1R является рецептором клеточной поверхности, который экспрессируется на TAM и регулирует их выживание и функцию. Было показано, что блокирующие CSF1R антитела уменьшают уровни TAM как в опухолях мыши, так и человека (Ries, 2014). TAM присутствуют во многих раковых опухолях человека, что позволяет предположить, что блокирующие CSF1R антитела, такие как кабирализумаб, можно использовать для лечения множества типов опухолей. Кроме того, было показано, что TAM коррелируют с плохим прогнозом при ряде раковых заболеваний, включая, в частности, рак легкого, поджелудочной железы, головы и шеи и меланому (Komohara, 2014). Кроме того, анализ Атласа генома рака показывает высокую корреляцию CSF1R с коэкспрессией PD-1/PD-L1 и сигнатурами Т-клеток при раке головы и шеи, легких и меланомы, а также других раковых заболеваниях. В доклинических моделях также было показано, что ингибирование CSF1R изменяет поляризацию макрофагов и блокирует прогрессирование глиомы (Ruonpeltte, 2013). Блокада CSF1R также уменьшает уровни TAM и приводит к синергизму с блокадой контрольных точек PD-1 и CTLA4 в моделях рака поджелудочной железы (Zhu, 2014). Также было показано, что клетки колоректальной опухоли экспрессируют относительно более низкие уровни PD-L1 по сравнению с меланомой или раком легких, и что наблюдаемые уровни PD-L1 присутствуют в инфильтрирующих миелоидных клетках (Llosa, 2015).

В настоящее время ниволумаб проходит тестирование для оценки его воздействия на многочисленные типы опухолей, включая все типы опухолей, предложенные для фазы 1b в настоящем исследовании. По мере появления данных по ниволумабу, они позволят расширить фазу 1b настоящего исследования в отношении выбранных типов опухолей.

В дополнение к продолжающимся исследованиям, ниволумаб одобрен для применения при меланоме и плоскоклеточном NSCLC. Лечение меланомы было одобрено на основании результатов исследования CheckMate 037. В этом исследовании эффективность и безопасность ниволумаба сравнивали с химиотерапией, выбранной исследователем (ICC), в качестве терапии второй или более поздней линии у пациентов с прогрессирующей меланомой. В этом исследовании 272 пациента были случайным образом распределены в группу ниволумаба и в группу ICC (133 пациента). Подтвержденные объективные ответы были зарегистрированы у 32% первых 120 пациентов в группе ниволумаба по сравнению с 11% пациентов в группе ICC. Побочные эффекты 3-4 степени, связанные с приемом ниволумаба, включали повышение уровня липазы, повышение ALT, анемию и утомление (по 1% в каждой группе); в группе ICC они включали нейтропению (14%), тромбоцитопению (6%) и анемию (5%). У 5% пациентов, получавших ниволумаб, и у 9% пациентов в группе ICC также наблюдали SAE степени 3-4, связанные с лекарственными средствами. Смертельные случаи, связанные с лечением, не наблюдались (Weber, 2015).

Ниволумаб одобрен для применения при NSCLC на основании результатов исследований CheckMate 017 и CheckMate 063. В CheckMate 017 принимали участие пациенты с метастатическим плоскоклеточным NSCLC, у которых отмечалось прогрессирование заболевания во время или после одного ранее полученного курса двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины. Величина OS при лечении ниволумабом составила 9,2 месяца против 6,0 месяцев в случае с доцетакселом (Opdivo Package Insert, 2015). В CheckMate 063 оценивали активность ниволумаба у пациентов с прогрессирующим рефрактерным плоскоклеточным NSCLC. В исследование были включены и получали лечение 117 пациентов. Из них 14,5% пациентов имели объективный ответ, согласно оценке независимого радиологического наблюдательного комитета, и 26% имели стабильное заболевание. Медианное время ответа составило 3,3 месяца, а медианная продолжительность ответа не была достигнута. Из 17 ответов 77% наблюдали во время анализа. Из 117 пациентов 17% сообщили об АЕ 3-4 степени, связанных с лечением, включая слабость (4%), пневмонит (3%) и диарею (3%). Были два смертельных случая, связанных с лечением, вызванных пневмонией и ишемическим инсультом, которые имели место у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями в условиях прогрессирующего заболевания (Rizvi, 2015).

Приведенные выше данные подтверждают результаты исследования кабирализумаба в комбинации

с ниволумабом при меланоме, NSCLC, раке головы и шеи, поджелудочной железы, колоректальном раке и глиоме.

1.3 Обоснование для начальной дозы монотерапии кабирализумабом и эскалации дозы при комбинированной терапии.

Спонсор уже инициировал первое, проводимое на людях клиническое исследование фазы 1, состоящее из 3 частей, по оценке безопасности, PK и биомаркеров одного агента, кабирализумаба, у здоровых добровольцев и пациентов с ревматоидным артритом (РА) (исследование FPA008-001). В частях 1 и 2 этого исследования кабирализумаб протестировали на здоровых добровольцах в дозах 0,2, 1, 3 и 10 мг/кг массы тела. В группе здоровых добровольцев при дозе 1 мг/кг 7 субъектов получали одну дозу, а 5 субъектов получали 2 дозы; при дозе 3 мг/кг 10 субъектов получали одну дозу, а 2 субъекта получали 2 дозы; при дозе 10 мг/кг 6 субъектов получали одну дозу кабирализумаба. Когортам, получавшим несколько доз, вводили их с интервалом в 14 дней, и всех субъектов наблюдали на дозолимитирующую токсичность (DLT) на протяжении 28-дневного окна.

По состоянию на 23 сентября 2014 года 48 субъектов завершили части 1 и 2 исследования. В частях 1 или 2 не сообщалось о случаях DLT. Все нежелательные явления (АЕ) были 1 или 2 степени и самопроизвольно разрешались, при этом наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с лечением кабирализумабом, были зуд, отек век, а также отек лица, слабость и головная боль. Наблюдалось временное повышение уровня сывороточных ферментов, таких как креатининкиназа (СК), лактатдегидрогеназа (LDH), аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST).

В продолжающейся части 3 исследования фазы 1 пациенты с РА, которые не реагировали на болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (DMARD), принимают участие в открытом исследовании с разными уровнями доз кабирализумаба: 1, 3 и 6 мг/кг массы тела. Необходимо, чтобы эти пациенты получали стабильную еженедельную дозу метотрексата до и во время исследования, и они будут получать 2 дозы кабирализумаба с интервалом в 14 дней. В дополнение к другим анализам, пациентов наблюдают на безопасность, фармакокинетику (PK) и фармакодинамику (PD) после 2-дозового режима.

Таким образом, к настоящему времени 36 здоровых добровольцев и 6 пациентов с РА получили кабирализумаб; при этом, в частях 1 или 2 не было зарегистрировано ни DLT, ни существенной токсичности, связанной с лечением, у пациентов с РА при уровнях дозы 1 мг/кг или 3 мг/кг. Профиль безопасности ниволумаба хорошо известен и подтвержден недавно полученным в США разрешением на медицинское применение для лечения меланомы и плоскоклеточного NSCLC. Количество испытуемых, получавших дозы, оцененные уровни доз и текущий профиль всех АЕ, вызываемых кабирализумабом и ниволумабом, являются подтверждением для одновременного начала лечения когорт монотерапии кабирализумабом в дозе 2 мг/кг и комбинированной терапии кабирализумабом (1 мг/кг) и ниволумабом (3 мг/кг) в этом исследовании.

Фаза 1а этого исследования будет состоять из двухэтапной эскалации дозы при монотерапии кабирализумабом в дозе 2 мг/кг с последующей дозой 4 мг/кг. Также будет происходить трехэтапная эскалация дозы при фиксированной дозе ниволумаба, 3 мг/кг, в комбинации сначала с 1 мг/кг кабирализумаба, затем 2 мг/кг кабирализумаба, и затем 4 мг/кг кабирализумаба.

Когорта монотерапии кабирализумабом в дозе 4 мг/кг будет открыта после того, как когорта монотерапии кабирализумабом в дозе 2 мг/кг пройдет 28-дневный клиренс DLT. Когорта, получающая комбинацию 2 мг/кг кабирализумаба/ниволумаб начнет лечение только после того, как когорта, получавшая 1 мг/кг кабирализумаба/ниволумаб, и когорта монотерапии кабирализумабом в дозе 2 мг/кг пройдут период клиренса DLT. Когорта, получающая комбинацию 4 мг/кг кабирализумаба/ниволумаб начнет лечение только после того, как когорты, получавшие комбинации 1 мг/кг и 2 мг/кг кабирализумаба/ниволумаб, и когорты монотерапии кабирализумабом в дозах 2 мг/кг и 4 мг/кг пройдут период клиренса DLT. Схема эскалации дозы показана на фиг. 2.

Все пациенты будут следовать графику непрерывного дозирования каждые 14 дней и будут находиться под наблюдением до тех пор, пока прогрессирует заболевание, имеется неприемлемая токсичность или до момента отзыва соглашения.

1.4 Обоснование для 30-минутной инфузии каждого исследуемого препарата.

Длительная инфузия, особенно при последовательном введении индивидууму нескольких агентов создает некоторые неудобства для пациентов и центров лечения.

Кабирализумаб, ингибитор CSF1R, вводили в течение 30 минут в исследованиях на здоровых добровольцах, а также на пациентах с РА.

Ниволумаб вводили безопасно в течение 60 минут в дозах до 10 мг/кг во время продолжительных курсов лечения. В исследовании CA209010 (фаза 2, рандомизированное, двойное слепое исследование по оценке дозирования ниволумаба субъектам с прогрессирующей/метастатической светлоклеточной RCC), была обнаружена связь дозы с реакцией в месте инфузии и реакцией гиперчувствительности (1,7% при 0,3 мг/кг, 3,7% при 2 мг/кг и 18,5% при 10 мг/кг). Все явления были 1 или 2 степени и обратимыми. Ожидается, что 30 минутная продолжительность инфузии 3 мг/кг ниволумаба (30% от дозы 10 мг/кг) не приведет к более серьезным проблемам, связанным с безопасностью, по сравнению с предыдущим опытом введения 60-минутной инфузии 10 мг/кг ниволумаба.

В целом, реакции на инфузию, включая реакции гиперчувствительности высокой степени, были редкими во всех клинических исследованиях ниволумаба и кабирализумаба. Кроме того, 30-минутный перерыв после инфузии ниволумаба в когортах, получающих комбинацию, обеспечит время для надлежащего контроля безопасности перед началом инфузии кабирализумаба. В целом, изменение профиля безопасности не ожидается при 30-минутной инфузии ниволумаба или кабирализумаба, вводимых отдельно или в комбинации.

#### 1.5 Цели исследования.

Целью для группы фазы 1a в данном исследовании является оценка безопасности и переносимости дозы после введения кабирализумаба в режиме монотерапии, а также в комбинации с ниволумабом у пациентов с запущенным раком и определение рекомендуемой дозы (RD) кабирализумаба для группы комбинированной терапии фазы 1b этого исследования.

Цель для группы фазы 1b этого исследования состоит в дополнительной характеристике профиля безопасности кабирализумаба, принимаемого в комбинации с ниволумабом, и оценке клинической пользы RD в комбинированной терапии кабирализумабом/ниволумабом у пациентов с отобранными запущенными формами рака.

#### 1.6 Цели.

##### 1.6.1 Цели фазы 1a.

##### 1.6.1.1 Основные.

Оценить безопасность и переносимость кабирализумаба в режиме монотерапии.

Оценить безопасность и переносимость кабирализумаба в комбинации с ниволумабом.

Определить RD кабирализумаба для комбинации с фиксированной дозой ниволумаба.

##### 1.6.1.2 Вторичные.

Охарактеризовать PK профиль кабирализумаба.

Охарактеризовать пиковый PK и профиль минимальной концентрации ниволумаба при введении в комбинации с кабирализумабом.

Охарактеризовать PD профиль кабирализумаба и ниволумаба.

Охарактеризовать иммуногенность кабирализумаба и ниволумаба.

Оценить связь выбранных показателей биомаркера и показателей клинической эффективности с помощью биопсии опухоли, полученной до и после лечения.

##### 1.6.1.3 Поисквые.

Получить дополнительную характеристику PD профиля кабирализумаба и ниволумаба.

##### 1.6.2 Цели фазы 1b.

##### 1.6.2.1 Первичная.

Оценить клиническую пользу кабирализумаба в комбинации с ниволумабом у пациентов с выбранными запущенными раковыми заболеваниями с помощью анализа частоты объективного ответа (ORR).

Оценить безопасность и переносимость кабирализумаба в комбинации с ниволумабом у пациентов с выбранными запущенными раковыми заболеваниями, получавшими лечение с RD.

##### 1.6.2.2 Вторичная.

Оценить клиническую пользу кабирализумаба в комбинации с ниволумабом у пациентов с выбранными запущенными раковыми заболеваниями с помощью анализа общей выживаемости (OS), длительности ответа (DOR) и выживаемости без прогрессирования (PFS).

Охарактеризовать PK профиль кабирализумаба.

Охарактеризовать пиковый PK и профиль минимальной концентрации ниволумаба при введении в комбинации с кабирализумабом.

Охарактеризовать PD профиль кабирализумаба и ниволумаба.

Охарактеризовать иммуногенность кабирализумаба и ниволумаба.

Оценить связь между выбранными показателями биомаркера и показателями клинической эффективности с помощью биопсии опухоли, полученной до и после лечения.

##### 1.6.2.3 Поисквое.

Охарактеризовать дополнительно PD профиль кабирализумаба и ниволумаба.

#### 1.7 Основа для развития продукта.

##### 1.7.1 Механизм действия.

##### 1.7.1.1 Кабирализумаб.

Кабирализумаб представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело на основе IgG4, которое связывается с человеческим CSF1R. Связывание кабирализумаба с CSF1R противодействует связыванию CSF1R с его естественными лигандами, CSF1 и IL34, тем самым предотвращая активацию CSF1R. Кабирализумаб содержит одну аминокислотную замену в шарнирной области, что предотвращает обмен геми-димеров.

Кабирализумаб ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцированное как CSF1, так и IL34, в клеточной линии, сконструированной для сверхэкспрессии CSF1R (CHO-CSF1R), что является экспериментальным подтверждением того, что кабирализумаб блокирует активацию индуцированных лигандом сигнальных путей CSF1R. Кабирализумаб также ингибирует пролиферацию, индуцированную CSF1 и

IL34, и выживание моноцитов периферической крови *in vitro*, что является подтверждением того, что кабирализумаб ингибирует не только инициацию сигнальных путей CSF1 и IL34, но также последующие физиологические ответы первичных человеческих моноцитов на эти лиганды.

CSF1R экспрессируется на клетках линии моноцитов/макрофагов и передает сигналы посредством CSF1R через его лиганды, CSF1 и IL34, поддерживает дифференцировку, сохраняет и обеспечивает функцию моноцитов, макрофагов и остеокластов. TAM являются одними из самых распространенных типов иммунных клеток в микроокружении опухоли. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что TAM поляризованы в отношении противовоспалительного фенотипа и через ингибиторы клеточной поверхности и растворимые факторы, такие как иммуносупрессивные цитокины, играют важную роль в ингибировании противоопухолевых иммунных ответов (Noy, 2014). CSF1 является основным фактором выживания для TAM, и нацеливание на CSF1R посредством кабирализумаба должно снижать TAM-опосредованную иммунную супрессию, приводя к усилению противоопухолевого ответа на иммунотерапию. Следовательно, лекарственное средство, которое ингибирует CSF1R, должно ограничивать иммуносупрессорное влияние TAM на микроокружение опухоли и может дополнить и улучшать эффективность современной терапии рака.

Поскольку кабирализумаб не реагирует перекрестно на мышинный CSF1R, было разработано суррогатное антитело *сm* Кабирализумаб, которое связывает и блокирует мышинный CSF1R с аналогичной эффективностью, наблюдаемой у кабирализумаба к человеческому CSF1R. *сm* Кабирализумаб содержит варибельные области крысы и Fc-область мышинного IgG1. Связывание *сm* Кабирализумаба с мышинным CSF1R продемонстрировано в твердофазном иммуноферментном анализе (ELISA) прямого связывания, и ингибирующая активность *сm* Кабирализумаба продемонстрирована по его способности ингибировать индуцированную CSF1 и IL34 пролиферацию CSF1/IL34-зависимой клеточной линии (mNFS60). Значение EC<sub>50</sub> для связывания *сm* Кабирализумаба с мышинным CSF1R составляет 2,4 нг/мл, а значения IC<sub>50</sub> для ингибирования индуцированной мышинным CSF1 и индуцированной мышинным IL34 пролиферации/выживания клеток mNFS60 составляют 32,9 и 9,1 нг/мл, соответственно.

#### 1.7.1.2 Ниволумаб.

Иммунотерапия рака основывается на предпосылке, что опухоли могут распознаваться как чужеродные, а не свои, и на них может эффективно воздействовать активированная иммунная система. Считается, что эффективный иммунный ответ в этой ситуации основан на иммунном надзоре за опухолевыми антигенами, экспрессируемыми на раковых клетках, что в конечном итоге приводит к адаптивному иммунному ответу и гибели раковых клеток. Между тем, прогрессирование опухоли может зависеть от приобретения признаков, которые позволяют раковым клеткам обойти иммунный надзор и избежать эффективных врожденных и адаптивных иммунных реакций (Dunn, 2002; Jemal, 2011; Pardoll, 2003; Zitvogel, 2006). Современные усилия иммунотерапии пытаются нарушить видимую толерантность иммунной системы к опухолевым клеткам и антигенам путем введения антигенов рака с помощью терапевтической вакцинации или путем модулирования регуляторных контрольных точек иммунной системы.

Стимуляция Т-клеток представляет собой сложный процесс, включающий интеграцию многочисленных положительных, а также отрицательных костимуляторных сигналов в дополнение к распознаванию антигена Т-клеточным рецептором (TCR) (Greenwald, 2004). В совокупности эти сигналы определяют баланс между активацией Т-клеток и толерантностью. Было показано, что передача сигналов PD-1 ингибирует CD28-опосредованную активацию IL-2, IL-10, IL-13, интерферона-гамма (IFN $\gamma$ ) и Bcl-xL. Также было отмечено, что передача сигналов PD-1 ингибирует активацию Т-клеток и экспансию ранее активированных клеток. Доказательства отрицательной регуляторной роли PD-1 получены в исследованиях на мышях с дефицитом PD-1, у которых развивается множество аутоиммунных фенотипов (Sharpe, 2007). Эти результаты позволяют предположить, что блокада PD-1 обладает потенциалом обеспечения ответов против собственных Т-клеток, но эти ответы являются изменчивыми и зависят от различных генетических факторов хозяина. Таким образом, дефицит или ингибирование PD-1 не сопровождается универсальной потерей толерантности к аутоантигенам.

*In vitro* ниволумаб связывается с PD-1 с высоким сродством (EC<sub>50</sub> 0,39-2,62 нМ) и ингибирует связывание PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2 (IC<sub>50</sub> 1 нМ). Ниволумаб специфически связывается с PD-1, а не с родственными членами семейства CD28, такими как CD28, ICOS, CTLA-4 и BTLA. Блокада пути PD-1 с помощью ниволумаба приводит к воспроизводимому усилению как пролиферации, так и высвобождения IFN- $\gamma$  в реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR). Полученное в анализе повторной стимуляции цитомегаловируса (CMV) мононуклеарными клетками периферической крови человека (PBMC) влияние ниволумаба на антигенспецифический вторичный ответ свидетельствует об увеличении секреции IFN- $\gamma$ , индуцированной ниволумабом, из CMV-специфических Т-клеток памяти дозозависимым способом по сравнению с контролем с сопоставимым изотипом. *In vivo* блокада PD-1 мышинным аналогом ниволумаба усиливает противоопухолевый иммунный ответ и приводит к отторжению опухоли в некоторых иммунокомпетентных моделях опухолей у мышей (MC38, SA1/N и PAN02) (Wolchok, 2009).

#### 1.7.2 Обзор данных, полученных до проведения клинического исследования.

##### 1.7.2.1 Кабирализумаб.

Способность *сm* Кабирализумаба ингибировать рост рака *in vivo* изучали на модели MC38 рака ободочной кишки у иммунокомпетентных мышей. Эти мыши были отобраны для установления связи между интактной опухолью и иммунитетом. Лечение *сm* Кабирализумабом начинали, когда объем опухоли достигал примерно 100 мм<sup>3</sup>. Мышей обрабатывали один раз в неделю внутривенной инъекцией *сm* Кабирализумаба в дозе 30 мг/кг, и рост опухоли сравнивали с мышами, получавшими только альбумин. *сm* Кабирализумаб значительно уменьшал рост опухолей MC38 по сравнению с контрольными мышами. Анализ контрольных мышей с помощью проточной цитометрии показал, что в CD11b<sup>+</sup> миелоидном компартменте в опухолях MC38 преобладали CD206<sup>+</sup> макрофаги. CD206 является маркером иммуносупрессивных макрофагов M2. Уровень этих CD206<sup>+</sup> иммуносупрессивных макрофагов M2 был значительно снижен при лечении *сm* Кабирализумабом. Уменьшение макрофагов M2 сопровождалось увеличением цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток относительно общего количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток или регуляторных Т-клеток, определяемых как CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> клетки. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня иммуносупрессивных макрофагов с помощью *сm* Кабирализумаба приводит к сдвигу в сторону более сильного ответа цитотоксических Т-клеток в опухоли.

ПК профиль кабирализумаба является сложным и характеризуется нелинейным клиренсом, который, вероятно, опосредован связыванием с CSF1R на клетках. Поскольку жизнеспособность клеток моноцитов и макрофагов зависит от CSF1R, количество этих клеток-мишеней уменьшается после лечения кабирализумабом, что приводит к снижению клиренса, опосредованного мишенью. Так как клиренс, опосредованный мишенью, становится насыщенным при высоких или повторных дозах, клиренс кабирализумаба происходит аналогично клиренсу других антител к человеческому IgG.

Три биомаркера PD коррелируют с воздействием кабирализумаба в неклинических исследованиях: уровни CSF1 в сыворотке, CD16-положительных моноцитов периферической крови (CD16<sup>+</sup> моноциты) в кровотоке и сывороточных маркеров резорбции кости (Trap5b и CTX). Сывороточные уровни CSF1 быстро повышаются, а уровни CD16<sup>+</sup> моноцитов быстро снижаются в зависимости от дозы, что тесно связано с концентрацией кабирализумаба в плазме. Насыщение PD ответа достигается при низкой дозе кабирализумаба (3 мг/кг в неделю) у яванского макака. Полумаксимальный ответ (IC<sub>50</sub>) для снижения уровня CD16<sup>+</sup> моноцитов происходит при концентрации в сыворотке, равной примерно 3 мкг/мл, а максимальный ответ происходит при примерно 10 мкг/мл. Уровень CD16-негативных (CD16<sup>-</sup>) моноцитов не изменяется при воздействии кабирализумаба.

В *in vivo* токсикологических исследованиях на яванских макаках кабирализумаб, как правило, хорошо переносился. Результаты, связанные с тестируемым препаратом, включали клинические наблюдения, гематологические и клинические изменения, а также гистопатологические изменения. Большинство из этих наблюдений не были признаны неблагоприятными. Наиболее важным клиническим наблюдением был обратимый периорбитальный отек, наблюдаемый после длительного воздействия кабирализумаба. Начало отека не показывало четкой связи с уровнями воздействия, но отек исчез после системного клиренса препарата. Периорбитальный отек является известным побочным эффектом лекарственных средств, влияющих на путь CSF1 (Cassier, 2014; Ries, 2014). Основным гематологическим изменением было обратимое уменьшение уровня CD16<sup>+</sup> моноцитов в кровотоке, которое рассматривалось как эффект PD. Связанные с кабирализумабом эффекты клинической химии включали обратимые повышенные уровни ALT, AST, СК и LDH в сыворотке. Эти наблюдаемые в лабораторных анализах отклонения не были связаны с какими-либо гистопатологическими признаками повреждения печени, сердца или мышечной ткани. Кроме того, сердечный тропонин, тропонин в скелетных мышцах (SkTnl), миоглобин и альдолаза не показали каких-либо изменений, дополнительно подтверждая отсутствие какого-либо повреждения печени или мышц. Повышенные уровни в сыворотке связаны с пониженным клиренсом молекул ALT, AST, СК и LDH из сыворотки из-за уменьшения количества клеток Купфера в печени (Radi, 2011). Соответственно, повышение уровней ALT, AST, СК и LDH считается нетоксичным и опосредованным PD эффектом воздействия кабирализумаба.

Примечательным гистопатологическим открытием оказалась обратимая экспансия подслизистых коллагеновых волокон за счет свободного пространства и различных количеств синего гранулированного внеклеточного матрикса (ECM) в различных тканях. Это изменение не было связано ни с воспалительными клетками, ни с какими-либо признаками дегенерации или другими изменениями коллагеновых волокон, фибробластов или клеток гладких мышц в области экспансии. Аналогичное наблюдение было также замечено у мышей *ор/ор*, у которых отсутствует функциональный CSF1. Уменьшение тканевых макрофагов является вероятной причиной наблюдаемого накопления ECM из-за сниженного клиренса гликозаминогликанов, особенно гиалуроновой кислоты, которые видны в соединительной ткани и обычно катаболизируются макрофагами (Radi, 2009). Это изменение также считается опосредованным PD эффектом кабирализумаба.

Уровень сердечного тропонина I был ниже предела количественного определения (LOQ) во всех образцах, за исключением одной самки обезьяны в группе, получающей 150 мг/кг, на 28-й день. Это животное имело соответствующие микроскопические количества в сердце. В то время как повышение сердечного тропонина I является высокоспецифичным для повреждения миокарда, уровень, обнаруженный у этой обезьяны (0,26 нг/мл), был незначительно выше чувствительности LOQ анализа (0,20 нг/мл) и на-

много ниже, чем можно было бы ожидать при неблагоприятном сердечном событии.

Было установлено, что уровень ненаблюдаемого неблагоприятного эффекта (NOAEL) для кабирализумаба составляет 100 мг/кг при непрерывном введении 13 еженедельных доз яванским макакам, что обеспечивает 32-кратный коэффициент безопасности, исходя из расчета на площадь поверхности тела, начальной дозы 1 мг/кг для человека.

Для определения начальных доз для здоровых добровольцев в первом исследовании на людях оценивали минимальный ожидаемый уровень биологического эффекта (MABEL). Маркерами PD, идентифицированными как репрезентативные для биологического эффекта, были изменения уровней CD16<sup>+</sup> моноцитов, повышение уровня CSF1 в плазме и повышение уровней ALT, AST, CK и LDH в сыворотке. Самая низкая концентрация кабирализумаба в плазме, при которой биологический эффект имел место для каждого маркера, варьировала от 5 мкг/мл до 105 мкг/мл, а доза кабирализумаба, которая соответствовала 5 мкг/мл при максимальной концентрации в сыворотке ( $C_{max}$ ), оценивалась равной 0,2 мг/кг, рекомендуемая начальная доза для здоровых добровольцев.

#### 1.7.2.2 Ниволумаб.

Показано, что ниволумаб специфически связывается с человеческим рецептором PD-1, а не с родственными членами семейства CD28, такими как ICOS, CTLA-4 и BTLA (Nivolumab IB, 2014). Ниволумаб ингибирует взаимодействие PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, что приводит к усилению пролиферации Т-клеток и высвобождению IFN- $\gamma$  *in vitro* (Velu, 2009; Nivolumab IB, 2014). С помощью сортера флуоресцентно-активированных клеток (FACS) было подтверждено, что ниволумаб связывается с трансфицированными клетками яичников китайского хомячка (CHO) и активированными Т-клетками человека, экспрессирующими PD-1 на клеточной поверхности, и с PD-1 яванского макака, но не с молекулами PD-1 крысы или кролика. Также показано, что ниволумаб связывается с PD-1 на вирус-специфических CD8<sup>+</sup> Т-клетках, полученных от пациентов, хронически инфицированных вирусом гепатита С (Kaufmann, 2008; Rutebemberwa, 2008).

Ингибирование PD-1 в MLR приводило к воспроизводимому зависящему от концентрации усилению высвобождения IFN- $\gamma$  в MLR до 50 мкг/мл. Никакого эффекта не наблюдали в случае контрольного изотипа человеческого IgG4 или CD4<sup>+</sup> Т-клеток и контрольных дендритных клеток (DC) (Wang, 2014).

В токсикологических исследованиях при внутривенных (в/в, IV) повторных дозах у яванских макаков ниволумаб хорошо переносился в дозах до 50 мг/кг, вводимых еженедельно в течение 5 недель, и в дозах до 50 мг/кг, вводимых дважды в неделю в количестве 27 доз. Связанные с ниволумабом результаты были ограничены обратимым снижением уровня трийодтиронина (Т3) на 28% среди самок, которым вводили 27 доз ниволумаба по 50 мг/кг. Соответствующих изменений уровня тироксина (Т4), тиреотропного гормона (TSH) или гистологических изменений в щитовидной железе не наблюдалось. В то время как яванские макаки хорошо переносили один только ниволумаб, комбинированные исследования выявили потенциал повышенной токсичности при сочетании с другими иммуностимулирующими средствами (Nivolumab IB, 2014).

Ипилимумаб (BMS-734016), моноклональное анти-CTLA-4 антитело (mAb), которое блокирует подавление активации Т-клеток, использовали в комбинации с ниволумабом для изучения эффектов одновременного ингибирования рецепторов PD-1 и CTLA-4 у не являющихся человеком приматов (Nivolumab IB, 2014). Хотя желудочно-кишечная (GI) токсичность не наблюдалась у яванских макаков, получавших только ниволумаб, дозозависимая токсичность GI была очевидной у тех обезьян, которым еженедельно вводили в течение 4 недель комбинацию ниволумаб+ипилимумаб в дозах 10 и 3 мг/кг и 50 и 10 мг/кг, соответственно. Эффекты желудочно-кишечного тракта также наблюдались с низкой частотой после введения ипилимумаба (Nivolumab IB).

Кроме того, было проведено расширенное исследование до- и постнатального развития (ePPND) у беременных яванских макаков, получающих ниволумаб (Nivolumab IB, 2014). Введение ниволумаба в дозе до 50 мг/кг каждые 2 недели хорошо переносилось беременными обезьянами; однако было определено, что ниволумаб является селективным токсическим веществом в отношении развития плода при введении в период между органогенезом и родами в дозе  $\geq 10$  мг/кг (площадь под кривой концентрация-время [AUC] от нуля до 168 часов [AUC (0-168 ч)] 117000 мкг-ч/мл). В частности, в отсутствие явно выраженной токсичности у матерей отмечалось увеличение показателя смертности развивающегося плода (включая поздние гестационные потери плода и крайнюю недоношенность с сопутствующей неонатальной смертностью). В течение 6-месячного постнатального периода у выживших детенышей не было никаких изменений, связанных с приемом ниволумаба. Хотя причина этих нарушений во время беременности не была определена, связанные с приемом ниволумаба эффекты по сохранению беременности согласуются с установленной ролью PD-L1 в сохранении фетоматеринской переносимости у мышей (Habicht, 2007).

#### 1.7.3 Обзор данных, полученных в клинических исследованиях.

##### 1.7.3.1 Кабирализумаб.

##### 1.7.3.1.1 Обзор данных по кабирализумабу, полученных в продолжающихся исследованиях.

В настоящее время проводится оценка кабирализумаба в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, впервые проводимом на людях, разработанном в 3 частях для изу-



чения безопасности, PK и PD у здоровых добровольцев и пациентов с RA. Первые две части исследования проводились на здоровых добровольцах и уже завершены. В части 1 8 здоровых добровольцев случайным образом распределяли в когорты (3:1), получающие одну инфузию кабирализумаба или плацебо в дозе 0,2, 1, 3 или 10 мг/кг. Во второй части 8 здоровых добровольцев случайным образом распределяли в группы (3:1), получающие 2 дозы кабирализумаба или плацебо, вводимые с интервалом 14 дней, в дозе 1 мг/кг или 3 мг/кг. В части 3 исследования, которая продолжается в настоящее время, выполняется оценка кабирализумаба у RA пациентов. Данные для частей 1 и 2 приведены ниже.

1.7.3.1.2 Обзор данных по клинической фармакологии кабирализумаба PK кабирализумаба оценивали путем измерения системных уровней лекарственного средства в зависимости от времени у всех 36 субъектов, которые получали кабирализумаб в частях 1 и 2. Образцы крови для определения концентраций кабирализумаба в сыворотке собирали до введения дозы и в различные моменты времени в течение 112 дней (для части 1) или 98 дней (для части 2) после введения первой дозы. Кроме того, образцы крови для определения антител к кабирализумабу собирали до введения дозы и в различные моменты времени с 15 по 85 день (для части 1) или с 15 по 99 день (для части 2).

После однократного введения кабирализумаба в дозах 0,2, 1, 3 и 10 мг/кг общий клиренс уменьшался с увеличением дозы и составлял от 38,7 до 2,55 мл/сутки/кг. Общий клиренс 2,55 мл/сутки/кг для дозы 10 мг/кг находится в пределах диапазона, характерного для типичного человеческого моноклонального антитела IgG.  $C_{max}$  увеличивается пропорционально с увеличением дозы, в отличие от AUC. После 2 доз, вводимых с интервалом в 14 дней, накопление не наблюдалось для дозы 1 мг/кг. Однако, когда доза увеличилась до 3 мг/кг, значения AUC с 1-го по 15-й день показали в среднем 1,6-кратное накопление лекарственного средства между первой и второй дозой наблюдали, в то время как согласно  $C_{max}$  накопление было минимальным при том же уровне дозы. Наблюдаемые PK данные подтверждают, что CSF1R, экспрессируемый на клетках линии моноцитов/макрофагов и других типах клеток, способствует опосредованному мишенью клиренсу кабирализумаба. Поскольку жизнеспособность клеток моноцитов и макрофагов зависит от CSF1R, количество этих клеток-мишеней уменьшается после лечения кабирализумабом, что приводит к снижению клиренса, опосредованного мишенью. После насыщения клиренса, опосредованного мишенью, при высоких или повторных дозах, клиренс кабирализумаба становится аналогичным клиренсу других антител к человеческому IgG.

Иммуногенность кабирализумаба оценивали с помощью подтвержденного электрохемилюминесцентного анализа (ECLA), с помощью которого измеряли общее количество антител к кабирализумабу в сыворотке. Предел обнаружения (чувствительность) анализа составлял 39,1 нг/мл. Три субъекта в когорте 2 (однократная доза 1 мг/кг) имели следовые уровни положительных титров антител, что составило 8,3% заболеваемости (3 из 36 субъектов, получавших кабирализумаб). Следовые уровни положительных титров антител впервые наблюдали в день 15 у 2 субъектов и в день 57 у 1 субъекта. Два субъекта все еще имели положительные титры ADA в день 85 (последняя протестированная временная точка). Присутствие ADA оказало незначительное влияние на воздействие кабирализумаба, если таковое имело, по сравнению с субъектами без ADA в когорте той же дозы, и, согласно имеющимся данным, какие-либо связанные с дозой клинические осложнения отсутствовали.

Лечение кабирализумабом индуцировало дозозависимое снижение уровня неклассических CD16<sup>+</sup> моноцитов в качестве PD маркера для лечения кабирализумабом. Была проанализирована взаимосвязь между концентрацией кабирализумаба в сыворотке и снижением уровня неклассических CD16<sup>+</sup> моноцитов, и исходя из данных, собранных после лечения за 72 часа до окончания исследования, была установлена зависимость от концентрации. При  $\geq 5$  мкг/мл кабирализумаба в сыворотке крови отмечалось максимальное снижение количества неклассических CD16<sup>+</sup> моноцитов. Следовательно, ожидается, что доза для достижения минимальной концентрации в сыворотке при  $\geq 5$  мкг/мл у большинства пациентов будет целевой дозой для максимального снижения неклассических CD16<sup>+</sup> моноцитов. Оптимальное воздействие, необходимое для достижения клинической эффективности, еще предстоит изучить в клинических испытаниях с использованием кабирализумаба на пациентах.

Таким образом, кабирализумаб продемонстрировал нелинейный клиренс в тестируемом диапазоне доз. Характеристики PK, наблюдаемые у здоровых добровольцев, подтверждают режим дозирования кабирализумаба один раз каждые 2 недели или реже для поддержания желаемого воздействия лекарственного средства.

#### 1.7.3.1.3 Обзор данных по клинической безопасности кабирализумаба.

Общее количество субъектов, получавших кабирализумаб, составляло 36 в части 1 и части 2 по 6 субъектов в когорте каждой дозы. Решения об эскалации дозы основаны на частоте DLT плюс частоте появления характерных АЕ после периода DLT.

Кабирализумаб хорошо переносился здоровыми добровольцами, получавшими несколько доз до 3 мг/кг. Наиболее распространенными токсическими эффектами, связанными с лечением кабирализумабом, были зуд, отек век, отек лица, слабость и головная боль. События имели степень 1 или 2 и были обратимыми. Профиль АЕ аналогичен профилю, описанному для других соединений, нацеленных на путь CSF1R (Cassier, 2014). При дозе 10 мг/кг у всех 6 активных субъектов наблюдали умеренный (степень 2)

отек век или отек лица, сопровождавшийся у некоторых пациентов отеками рук и ног, ухудшением зрения и увеличением веса. Явления длились до 3 месяцев и совпадали с длительным воздействием кабирализумаба при этом уровне дозы.

Кабирализумаб показал повышение уровня печеночных ферментов с достижением пика через 2-8 недель после введения лекарственного средства и возвращением к нормальному уровню через 12 недель после прекращения приема лекарственного средства. Зависимые от дозы повышения СК, превышающие верхний предел нормы (ULN) до 6,8 раз и LDH до 3,2-кратного ULN были отмечены для доз 1 мг/кг и выше; повышение AST в 2,4 раза относительно ULN наблюдали при дозе 3 мг/кг и выше, а также у большей части здоровых добровольцев при увеличении дозы; и умеренное повышение ALT в 1,2 раза относительно ULN наблюдали у 1 субъекта при введении дозы 10 мг/кг. Считалось, что эти повышения вероятнее всего обусловлены опосредованным кабирализумабом ингибированием клеток Купфера, а не какой-либо органической недостаточностью или повреждением, и не рассматривались как клинически значимыми. Кабирализумаб сначала испытывали на здоровых добровольцах в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг массы тела. 7 субъектов получали однократную дозу 1 мг/кг, а 5 субъектов получали 2 дозы 1 мг/кг с 14-дневными интервалами, и затем находились под наблюдением в течение 28-дневного DLT окна. В группе здоровых добровольцев, получавших дозу 3 мг/кг, 10 субъектов получали однократную дозу, а 2 субъекта получали 2 дозы с интервалом в 14 дней с последующим наблюдением DLT. Только у 1 субъекта в когорте с дозой 3 мг/кг наблюдали одновременное увеличение уровня щелочной фосфатазы и АСТ степени 1.

#### 1.7.3.2 Ниволумаб.

##### 1.7.3.2.1 Обзор данных по клинической фармакологии ниволумаба.

PK для однократной дозы ниволумаба оценивали у пациентов с множественными типами опухолей в исследовании CA209001, тогда как PK для многократных доз оценивали у пациентов в исследовании CA209003. Кроме того, на основе данных, полученных для 350 пациентов, участвовавших в исследованиях CA209001, CA209002 и CA209003, была разработана предварительная популяционная фармакокинетическая (PPK) модель.

PK ниволумаба изучали у пациентов в диапазоне доз от 0,1 до 20 мг/кг, вводимых в виде однократной дозы или в виде нескольких доз каждые 2 или 3 недели. На основании анализа PPK с использованием данных от 909 пациентов клиренс (CL) (CV%) составляет 9,5 мл/ч (49,7%), средний геометрический объем распределения в стационарном состоянии ( $V_{ss}$ ) составляет 8,0 л (30,4%), и среднее геометрическое время полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составляет 26,7 дней (101%). Плато концентрации ниволумаба достигается через 12 недель при введении в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, а системное накопление было примерно 3-х кратным. Воздействие ниволумаба увеличивалось пропорционально дозе в диапазоне от 0,1 до 10 мг/кг при введении доз каждые 2 недели (Opdivo Package Insert, 2015).

На основании популяционного PK анализа с использованием данных от 909 пациентов клиренс ниволумаба увеличивался с увеличением массы тела, что является подтверждением для дозы, основанной на массе тела. Популяционный PK анализ показал отсутствие клинически значимого влияния на клиренс ниволумаба следующих факторов: возраст (от 29 до 87 лет), пол, раса, исходная LDH, экспрессия PD-L1, тип опухоли, размер опухоли, почечная недостаточность и легкая степень печеночной недостаточности (Opdivo Package Insert, 2015).

##### 1.7.3.2.2 Обзор данных по безопасности ниволумаба.

В целом, профиль безопасности монотерапии ниволумабом, а также комбинированной терапии поддается контролю и, как правило, согласуется во всех завершенных и текущих клинических испытаниях, при которых MTD не достигается при любой дозе до 10 мг/кг. Не был установлен какой-либо паттерн в частоте, серьезности или причинности АЕ от уровня дозы ниволумаба. Большинство АЕ были низкой степени (1-2) с относительно небольшим количеством связанных АЕ высокой степени (3-4). Большинство явлений высокой степени были обратимыми при использовании кортикостероидов или заместительной гормональной терапии (эндокринопатии), как указано в алгоритмах по контролю течения заболевания, представленных в Брошюре исследователя ниволумаба (Nivolumab IB, 2014).

В общей сложности в завершеном исследовании однократной дозы на фазе 1 (CA209001) и продолжающемся исследовании многократных доз на фазе 1 (CA209003) лечение получили 39 и 306 пациентов, соответственно, с выбранными рецидивирующими или резистентными к лечению злокачественными новообразованиями. Поскольку профиль безопасности, полученный на сегодняшний день согласно данным испытаний CA209003, согласуется с данными, наблюдаемыми в CA209001, ниже представлены только данные, полученные в более масштабном и более позднем исследовании CA209003.

В CA209003 (n=306, включая 129 пациентов с NSCLC), по состоянию на закрытую базу данных от 05 марта 2013 года, связанные с лекарственным средством АЕ любой степени наблюдали у 75% пациентов. Наиболее частые связанные с приемом препарата АЕ, наблюдаемые по меньшей мере у 5% пациентов, включают слабость (28%), сыпь (15%), диарею (13%), зуд (11%), тошноту (9%), снижение аппетита (9%), снижение гемоглобина (6%) и гипертермию (6%). Большинство явлений имели низкую степень, при этом у 17% пациентов наблюдали связанные с препаратом АЕ 3/4 степеней. Наиболее распространенные связанные с препаратом АЕ степени 3/4, наблюдаемые по меньшей мере у 1% пациентов, были слабость (2%), пневмонит (1%), диарея (1%), боль в животе (1%), гипофосфатемия (1%) и лимфопения

(1%). Связанные с препаратом СAE имели место у 14% пациентов; 8% из них имели степень 3/4, включая пневмонит (1%) и диарею (1%). Спектр, частота и степень тяжести связанных с препаратом АЕ в целом были сходными по всем тестируемым уровням доз. Обзор данных по безопасности по типу опухоли (RCC, NSCLC, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы [mCRPC], колоректальный рак [CRC] и меланома) также не выявил каких-либо клинически значимых различий в доле пациентов с АЕ в зависимости от типа опухоли.

Выбранные иммуноопосредованные АЕ, ранее названные "иммуноопосредованными нежелательными явлениями" или "нежелательными явлениями, представляющими особый интерес", также были проанализированы с учетом многочисленных явлений с частотой, скорректированной относительно продолжительности лечения. Большинство явлений происходило в течение первых 6 месяцев терапии; кумулятивная или новая токсичность не наблюдалась при длительном воздействии препарата. Девятнадцать из 306 пациентов (6%) испытывали выбранные АЕ 3/4 степени, связанные с лечением. Пятьдесят два из 230 пациентов (23%) с АЕ, связанными с препаратом, нуждались в лечении системными глюкокортикоидами и/или другими иммунодепрессантами. Двадцать один из 52 (40%) возобновили терапию ниволумабом после устранения токсичности, в то время как другие прекратили терапию.

Хотя прогрессирование опухоли было наиболее распространенной причиной смертности, было зарегистрировано 3 случая смерти, связанные с приемом препарата, ассоциированные с пневмонитом 3/4 степени. Пневмонит (любой степени) наблюдали у 12 из 306 пациентов (4%), а пневмонит степени 3/4 - у 4 пациентов (1%), причем клинические проявления варьировали от бессимптомных рентгенологических нарушений до прогрессирующих диффузных легочных инфильтратов, связанных с кашлем, лихорадкой и/или одышкой. Не было выявлено четкой связи между возникновением пневмонита и типом опухоли, уровнем дозы или продолжительностью лечения. У 9 из 12 пациентов пневмонит был обратимым после прекращения лечения и/или благодаря иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоидами, инфликсимабом, микофенолатом).

Дополнительные сведения о профиле безопасности ниволумаба, включая результаты других клинических исследований, также доступны в IB и вкладыше (Nivolumab IB, 2014; Opdivo Package Insert, 2015).

#### 1.8 Общая оценка риска/пользы.

Несколько лекарственных препаратов, нацеленных на путь CSF1R, проходят тестирование в клинических исследованиях. Они включают антитела, которые блокируют связывание агониста-лиганда с CSF1R или ингибируют димеризацию CSF1R, а также малые молекулы, которые блокируют киназную активность CSF1R. Имеются сообщения о безопасности, PK и PD PD-0360324, анти-CSF1 антитела, у здоровых добровольцев (Sadis, 2009). Наиболее значимые результаты лечения (повышенные уровни печеночных ферментов) и АЕ (т.е. периорбитальный отек), обнаруженные при лечении PD-0360324, согласуются с данными, полученными до настоящего времени для кабирализумаба.

Клиническое исследование RG7155 (антитело, блокирующее димеризацию CSF1R) включало пациентов с гигантскими опухолями диффузного типа (Dt-GCT). Все семь оцениваемых пациентов показали частичный метаболический ответ при визуализации FDG-PET (по данным Европейской организации по исследованию и лечению рака), причем у двух пациентов был получен полный метаболический ответ. Пять из семи пациентов имели частичные ответы при первой оценке. Как и в случае других агентов, нацеленных на путь CSF1R, периорбитальный отек был наиболее распространенным АЕ (Ries, 2014).

CSF1 является основным фактором выживания для TAM, и нацеливание на CSF1R с помощью кабирализумаба должно снижать TAM-опосредованную иммуносупрессию, приводя к усилению противоопухолевого ответа на иммунотерапию. Ингибирование CSF1R с помощью кабирализумаба может ограничить влияние TAM на микроокружение опухоли и действовать в качестве дополнительной терапии и улучшать эффективность современных методов лечения рака.

Ниволумаб продемонстрировал клиническую активность в отношении нескольких типов опухолей, в частности меланомы и NSCLC, для лечения которых он уже одобрен FDA. Ниволумаб также продемонстрировал управляемый профиль безопасности. Наиболее распространенные АЕ включают слабость, сыпь, зуд, диарею и тошноту.

Предварительные данные о специфических ингибиторах CSF1R позволяют предположить, что кабирализумаб может быть полезным для лечения пациентов со злокачественными солидными опухолями. Надежная клиническая активность, продемонстрированная ниволумабом у пациентов с прогрессирующей меланомой, NSCLC и RCC в сочетании с управляемым профилем безопасности, служит основой для дальнейшего развития этого лечения у пациентов с запущенным раком.

На основании имеющихся клинических данных по безопасности, токсичности, наблюдаемые для кабирализумаба и ниволумаба, не перекрываются (за заметным исключением повышения уровня ферментов печени, обсуждаемых ниже), и, следовательно, не ожидается кумулятивная токсичность при приеме этой комбинации. Кабирализумаб связан с периорбитальным отеком, и только один случай периферического отека наблюдался в случае ниволумаба. Кроме того, ниволумаб связан с иммуноопосредованными АЕ, и на сегодняшний день нет зарегистрированных иммуноопосредованных АЕ, наблюдаемых для кабирализумаба.

У пациентов, принимающих кабирализумаб, наблюдается временное увеличение уровней фермен-

тов печени (СК, AST, ALT и LDH) из-за уменьшения клеток Купфера, и это не связано с какими-либо гистопатологическими признаками повреждения тканей печени, сердца или скелетных тканей. Известно, что ниволумаб вызывает печеночную токсичность с низкой частотой. Поскольку существует вероятность того, что при приеме комбинации кабирализумаба и ниволумаба может наблюдаться увеличение уровня ферментов печени, обусловленное различными механизмами, были разработаны рекомендации по снижению риска с целью быстрого выявления и надлежащего реагирования на любые признаки нарушения печени во время этого исследования (см. приложение E).

Остается неудовлетворенная медицинская потребность в лечении больных раком. Принимая во внимание надежные неклинические и клинические данные в поддержку этих двух молекул, незаменимые иммуноопосредованные механизмы действия и современные сведения по безопасности, полученные в результате многочисленных клинических исследований, логическая комбинация этих двух препаратов может быть полезной для пациентов с раком, которые нуждаются в расширении возможностей терапевтических средств.

## 2. План исследования.

### 2.1. Дизайн исследования и продолжительность.

Это исследование представляет собой открытое, многоцентровое исследование эскалации дозы и применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции для оценки безопасности, переносимости, PK и PD кабирализумаба в качестве монотерапии и в комбинации с ниволумабом у пациентов с выбранными запущенными раковыми заболеваниями. Кабирализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное против CSF1R, а ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против PD-1. Для групп комбинированной терапии кабирализумаб и ниволумаб назначают в первый день каждого 14-дневного цикла лечения; ниволумаб назначают в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут, с 30-минутным перерывом между 2 инфузиями, после чего следует 30-минутная в/в инфузия кабирализумаба.

Исследование включает эскалацию дозы на фазе 1a и применение ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции на фазе 1b. Фаза 1a состоит из двух контрольных когортов монотерапии кабирализумаба (1aM1 и 1aM2) и трех когортов эскалации дозы кабирализумаба в комбинации с ниволумабом (1aC1, 1aC2 и 1aC3). Фаза 1b состоит из восьми когорт (от 1b1 до 1b8) по шести типам рака. Пациентов включают в фазу 1aM, 1aC или фазу 1b исследования, но не в две сразу или во все три группы. Схема исследования показана на фиг. 6.

Исследование состоит из 3 периодов, включая скрининг (до 28 дней), лечение и последующее наблюдение/последующее наблюдение для оценки выживаемости.

#### 2.1.1 Период скрининга.

Все оценки во время скрининга должны быть завершены и рассмотрены исследователем в соответствии со справочным руководством по исследованию процесса регистрации для подтверждения того, что пациенты соответствуют всем критериям приемлемости до введения первой инфузии исследуемого препарата. Письменное информированное согласие на участие в исследовании должно быть получено до проведения каких-либо специальных тестов или процедур во время скрининга, которые не считаются стандартом медицинской помощи. Во время скрининга оценки выполняют в течение 28 дней до введения первой дозы исследуемого препарата, если не указано иное.

В течение этого периода собирают связанные с процедурой исследования АЕ, которые возникают после подписания ICF и перед введением первой дозы исследуемого препарата.

#### 2.1.2 Период лечения.

2.1.2.1 Фаза 1a, когорты монотерапии (1aM1 и 1aM2) и когорты эскалации дозы комбинированной терапии (1aC1, 1aC2 и 1aC3).

Фаза 1a состоит из двух контрольных когорт монотерапии кабирализумабом и трех когорт эскалации дозы кабирализумаба в комбинации с ниволумабом с минимум 3 пациентами, зарегистрированными в каждой когорте. Запланированные уровни доз и графики для когорт фазы 1a являются следующими:

Когорта 1aM1: 2 мг/кг кабирализумаба, q2w Когорта 1aM2: 4 мг/кг кабирализумаба, q2w Когорта 1aC1: 1 мг/кг кабирализумаба+3 мг/кг ниволумаба, q2w Когорта 1aC1: 2 мг/кг кабирализумаба+3 мг/кг ниволумаба, q2w Когорта 1aC1: 4 мг/кг кабирализумаба+3 мг/кг ниволумаба, q2w Сначала параллельно иницируют когорту монотерапии 2 мг/кг кабирализумаба (1aM1) и когорту комбинации 1 мг/кг кабирализумаба+3 мг/кг ниволумаба (1aC1) в порядке последовательной регистрации по схеме 3+3, начиная с когорты 1aM1 монотерапии. Пациенты в этих когортах проходят лечение в течение двух 14-дневных циклов в пределах 28-дневного периода DLT.

Когорту (1aM2) монотерапии кабирализумаба в дозе 4 мг/кг открывают после того, как в когорте (1aM1) монотерапии кабирализумабом в дозе 2 мг/кг пройдет период DLT; когорту комбинации 2 мг/кг кабирализумаба/ниволумаб стартует только после окончания периода очистки DLT как в когорте 1aC1 комбинации кабирализумаб/ниволумаб, так и в когорте 1aM1 монотерапии кабирализумабом. Когорту (1aC3) комбинации 4 мг/кг кабирализумаба/ниволумаб открывают только после окончания периодов DLT в когортах 1aC2 комбинации кабирализумаб/ниволумаб и 1aM2 монотерапии кабирализумабом. В зависимости от результатов, полученных для монотерапии кабирализумабом в дозе 4 мг/кг, по решению

комитета по оценке когорт можно открыть когорты монотерапии и комбинированной терапии с более высокими или менее низкими промежуточными дозами (например, 3 мг/кг кабирализумаба отдельно или в комбинации с ниволумабом). Все решения по эскалации дозы следует принимать, исходя из оценки DLT, общей безопасности и переносимости. Решения по эскалации дозы должны быть согласовываны между исследователями и спонсором. Перед началом введения каждого нового уровня дозы или перед увеличением дозы в расширенной популяции проводят телеконференцию по безопасности, на которой исследователь(и) и спонсор изучают данные пациентов, включая, помимо прочего, демографические данные, дозирование препарата, сопутствующие препараты, гематологию и химию сыворотки и АЕ; и согласовывают и подтверждают документально соглашением о том, что эскалация дозы или исследование максимально переносимой дозы в расширенной популяции являются целесообразными. Если после рассмотрения данных по безопасности, РК и PD исследователь(и) и спонсор принимают коллективное соглашение относительно того, что следует использовать другую, а не намеченную схему эскалации дозы (например, промежуточную дозу кабирализумаба 3 мг/кг отдельно или в комбинации с ниволумабом), то принимается эта схема. Обзор данных по безопасности, РК и PD может привести к принятию решения о добавлении когорт с альтернативными уровнями доз или схемами дозирования (например, менее частым дозированием) для достижения оптимального целевого воздействия.

Решения по оценке DLT и включению в исследование принимаются согласно правилам, изложенным в табл. 2 ниже.

Таблица 2

## Алгоритм принятия решений об эскалации дозы на фазе 1a

Количество пациентов с DLT на данном уровне дозы	Правило по принятию решения об эскалации дозы
0/3	Эскалация в следующей когорте самой высокой дозы
1/3	Включение еще трех пациентов в ту же когорту
≥2/3	Прекращение записи. Включение еще трех пациентов с более низким уровнем дозы, только если ранее были включены три пациента
1/6	Открытие следующей когорты
≥2/6	Прекращение записи. Включение еще трех пациентов с более низким уровнем дозы, только если ранее были включены три пациента

Эскалацию дозы продолжают в группах монотерапии и комбинированной терапии до тех пор, пока не будет достигнута MTD или максимальная запланированная доза кабирализумаба с минимальным количеством пациентов, включенных в каждую когорту, равным 3.

MTD определяют как самую высокую дозу, связанную с DLT, у менее чем 33% пациентов (менее 2 из 6 пациентов), получающих кабирализумаб или комбинацию кабирализумаб+ниволумаб, вводимую в течение 28-дневного DLT периода. Обычно это является дозой, рекомендуемой для дальнейшего изучения; однако, основываясь на анализе данных по безопасности, РК и PD, RD может быть ниже, чем MTD. Если MTD не достигнута, и самая высокая оцененная доза кабирализумаба, вводимого отдельно или в комбинации с ниволумабом, является хорошо переносимой, данные оценивают на предмет того, оправдана ли дальнейшая эскалация дозы кабирализумаба до 6 мг/кг.

Если MTD не достигается во время эскалации дозы для комбинации на фазе 1a, или последующие циклы лечения в прошедших клиренс когортах комбинации фазы 1a обеспечивают дополнительное понимание профиля безопасности, RD может быть выбрана на основе общей переносимости, безопасности, РК и PD.

Если пациент на фазе 1aC не получает 2 дозы каждого исследуемого препарата и не завершает оценку безопасности (например, лабораторный тест безопасности и/или отчет о АЕ) в течение 28-дневного DLT периода по причинам АЕ, не связанным с препаратом (например, прогрессирование заболевания или отзыв соглашения), тогда в когорту включают дополнительного пациента с тем, чтобы в этой когорте было как минимум три пациента, подлежащих оценке на период DLT. Все связанные с этим обсуждения и решения следует документировать как часть процесса принятия решения об эскалации дозы.

По завершении 28-дневного DLT периода пациенты на фазе 1a могут принять участие в расширенном периоде лечения, согласно рекомендациям, приведенным в разделе 4.1.2.2.

## 2.1.2.1.1 Дозолимитирующая токсичность.

DLT определяется как связанное с исследуемым препаратом АЕ степени ≥3 (согласно критериям общей терминологии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [CTCAE] v.4.03 Национального института рака [NCI]), возникающее в течение первого 28-дневного DLT периода, исключая: парадоксальный эффект лечения опухоли степени 3 (определяется как локальная боль, раздражение или сыпь, локализованная на участках известной или подозреваемой опухоли), сыпь степени 3,

иммуноопосредованное нежелательное явление степени 3 (irAE, определено ниже), которое разрешается до степени 1 или менее в пределах 28 дней, или кратковременный (разрешается в течение 6 часов от начала) инфаркт степени 3, связанный с инфузией. IrAE определяется как клинически значимое AE неизвестной этиологии, которое связано с воздействием исследуемого препарата и согласуется с иммуноопосредованным механизмом действия.

#### 2.1.2.2 Фаза 1a расширенный период лечения.

По завершении DLT периода пациенты когорт 1aM и 1aC могут участвовать в расширенном периоде лечения, который начинается в день 1 цикла 3 (день исследования 29).

Пациентам когорты 1aM этой фазы разрешено продолжать получение монотерапии кабирализумабом с тем же уровнем дозы кабирализумаба, а пациентам когорты 1aC этой фазы разрешено далее получать кабирализумаб в комбинации с ниволумабом в тех же дозах до прогрессирования заболевания, появления недопустимой токсичности или другой причины для прекращения лечения.

2.1.2.3 Когорты на этапе применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции фазы 1b.

Чтобы дополнительно охарактеризовать безопасность и эффективность кабирализумаба в комбинации с ниволумабом, на фазе 1b популяцию расширяют до 8 когорт с 6 прогрессирующими раковыми заболеваниями. Запись на фазе 1b начинается после того, как комитет по оценке когорт определит RD на основе общих данных по безопасности, переносимости, PK и PD.

#### 2.1.3 Период последующего наблюдения.

Пациенты, которые прерывают лечение, несмотря на клиническую пользу (полный ответ [CR], частичный ответ [PR] или стабильное заболевание [SD]), по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, должны пройти период последующее наблюдение для оценки состояния опухоли и любых AE, связанных с исследуемым препаратом, как указано ниже. Период последующего наблюдения начинается с момента визита окончания лечения/досрочного прекращения лечения.

Визиты в период последующего наблюдения включают следующее (полный график см. в разделе 6).

Оценку состояния опухоли каждые 12( $\pm$ 2) недель.

Анализ связанных с исследуемым препаратом AE до тех пор, пока они не разрешатся, не вернуться к исходному уровню или не стабилизируются с точки зрения лечащего исследователя. Все AE регистрируют в течение как минимум 100 дней после OR последней дозы до тех пор, пока не будет выполнено одно из вышеуказанных условий.

Во время периода наблюдения, если пациент получает местную терапию (например, резекцию, облучение) или начинает получать новую системную терапию, пациент должен наблюдаться для оценки выживаемости каждые 3 месяца (раздел 4.1.4).

#### 2.1.4 Последующее наблюдение для оценки выживаемости.

Пациент, который соглашается на наблюдение для оценки выживаемости после прекращения участия в исследуемом лечении, больше не получает лечение исследуемым препаратом из-за прогрессирования заболевания или прерывает визиты в период последующего наблюдения, описанные в разделе 4.1.3, наблюдается каждые 3 месяца для оценки выживаемости или чаще, при необходимости. Наблюдение для оценки выживаемости можно проводить по телефону, визит пациента не требуется.

#### 2.1.5 Продолжительность исследования.

Пациенты, которые получают исследуемый препарат(ы), могут продолжать лечение до тех пор, пока они получают клиническую пользу по мнению исследователя, или до тех пор, пока наблюдается недопустимая токсичность или симптоматическое ухудшение, связанное с прогрессированием заболевания, которое определяется исследователем после комплексной оценки рентгенографических данных, результатов биопсии (если имеются) и клинического статуса, или до отзыва соглашения.

#### 2.1.6 Правила остановки.

##### 2.1.6.1 Правила остановки на фазе 1a.

Если 2 или более пациентов на любом уровне дозы испытывают DLT в течение 28-дневного периода оценки DLT, исследователи и спонсор анализируют данные и следуют рекомендациям, приведенным в табл. 2 (Раздел 4.1.2.1). Если эскалация дозы прекращается из-за DLT, то в качестве MTD принимают оцененную дозу, которая ниже дозы, применяемой согласно правилам остановки.

##### 2.1.6.2 Правила остановки для всех когорт.

Устранение токсичности степени 4 или 5, связанной с лекарственными средствами, осуществляется в соответствии с таблицами контроля нежелательных явлений (приложения E и F).

Спонсор обсуждает такие случаи с комитетом по оценке когорт и исследователями лечения в зависимости от обстоятельств с целью определения необходимости дополнительного набора пациентов. IRB уведомляет исследователей обо всех случаях и решениях, касающихся продолжения набора пациентов.

2.1.6.3 Правила прекращения в случае ухудшения клинических показателей Собранные клинические данные указывают на то, что появление объективных ответов на агенты, которые активируют противоопухолевые иммунные ответы, может соответствовать замедленной на недели или месяцы кинетике, и ему может предшествовать начальное проявление прогрессирования заболевания с появлением новых очагов поражения или некоторым увеличением очагов поражения с одновременной регрессией некото-

рых индексных очагов ("смешанный ответ"). Таким образом, разумно позволить пациентам с выраженным прогрессированием продолжить лечение до тех пор, пока прогрессирование не будет подтверждено при следующей оценке данных визуализации (раздел 5.3.8). Эти соображения должны быть уравновешены клиническим суждением о том, имеется ли у пациента ухудшение клинических показателей и получит ли он какую-либо пользу от продолжения лечения.

Такое ухудшение оценивают как возникшее после клинического события, которое, по мнению исследователя, связано с прогрессированием заболевания и вряд ли изменится при продолжении исследуемого лечения и, следовательно, указывает на то, что исследуемое лечение не улучшает состояние пациента и дополнительное поддерживающее лечение также не будет полезным. Решение о прекращении лечения следует обсудить с медицинским монитором спонсора или назначенным лицом. Примеры явлений, которые, по мнению исследователя, могут указывать на отсутствие клинической пользы, включают, помимо прочего, следующее:

Увеличение показателя согласно Восточной кооперативной онкологической группе (ECOG) по меньшей мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем (например, от 0 до 2).

Обычные изменения, такие как изменение активности и симптомов, включая снижение аппетита и/или продолжительности сна, измененное состояние осознания и усиление болевых симптомов из-за рака.

Прогрессирование заболевания, подтвержденное лечащим исследователем.

Любое состояние, при котором начало новой противоопухолевой терапии считалось полезным для пациента, даже при отсутствии таких документированных клинических событий.

## 2.2 Исследуемая популяция.

### 2.2.1 Запланированное количество пациентов и центров исследования.

Общее количество пациентов, запланированных для этого исследования, по оценкам составляет 270 человек; приблизительно 30 пациентов в части 1a и 240 пациентов в части 1b (приблизительно 30 пациентов в каждой из восьми когорт фазы 1b). В этом исследовании примут участие от 65 до 70 учебных центров. Во время записи в любую расширенную когорту, если наблюдаемое количество ответов вряд ли обеспечит достижение целевого показателя ответов для указанного критерия (например, 10%), то дальнейшее пополнение этой когорты может быть приостановлено или прекращено.

### 2.2.2 Критерии включения для всех когорт.

Для включения в исследование, необходимо выполнение всех следующих критериев:

1. Заболевание, поддающееся измерению с помощью компьютерной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1, предпочтительно выполняемой в течение 28 дней после введения первой дозы.

2. Пациенты должны иметь по меньшей мере 1 пораженный опухолью участок, который может быть подвергнут биопсии, причем биопсию рекомендуется проводить до лечения, во время лечения и после прогрессирования (за исключением пациентов в когорте глиобластомы); биопсия после прогрессирования является обязательной для пациентов в когортах фазы 1b. Биопсию берут в соответствии с рекомендациями, разработанными самим лечебным учреждением, минимум у 10 пациентов в каждой когорте фазы 1b.

3. Архивный залитый парафином фиксированный формалином материал (FFPE), если возможно

4. Понимание и подписание ICF, одобренного IRB/IEC, перед проведением любой оценки, связанной с исследованием.

5. Возраст  $\geq 18$  лет.

6. Показатель общего состояния по шкале ECOG, равный 0 или 1.

7. Готовность и способность выполнять все процедуры исследования.

8. Предыдущая очаговая лучевая терапия должна быть завершена по меньшей мере за 2 недели до введения первой дозы исследуемого препарата. Радиофармпрепараты (стронций, самарий) не должны вводиться в течение 8 недель до введения исследуемого препарата.

9. Предшествующая операция, требующая общей анестезии, должна быть завершена как минимум за 2 недели до введения исследуемого препарата. Операция, требующая местной/эпидуральной анестезии, должна быть завершена по меньшей мере за 72 часа до введения исследуемого препарата, и состояние пациентов должно быть восстановлено.

10. Лабораторные показатели, полученные во время скрининга, должны соответствовать следующим критериям.

Гематологические.

a) Белые кровяные клетки (лейкоциты)  $\geq 2000$  клеток/мкл.

b) Нейтрофилы  $\geq 1500$  клеток/мкл.

c) Тромбоциты  $\geq 100 \times 10^3$ /мкл.

d) Гемоглобин  $\geq 9,0$  г/дл.

Сывороточный креатинин  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  или клиренс креатинина  $\geq 40$  мл/мин (рассчитанный по формуле Кокрофта/Голта):

$$CrCl \text{ у женщин} = \frac{(140 - \text{возраст в годах}) \times (\text{вес в килограммах}) \times 0,85}{72 \times (\text{сывороточный креатинин в } \frac{\text{мг}}{\text{дл}})}$$

$$CrCl \text{ у мужчин} = \frac{(140 - \text{возраст в годах}) \times (\text{вес в килограммах})}{72 \times (\text{сывороточный креатинин в } \frac{\text{мг}}{\text{дл}})}$$

е) PT/INR  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  и PTT (aPTT)  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ .

Печеночные.

а) AST или ALT  $\leq 3 \times \text{ULN}$  без метастазов в печень и  $\leq 5 \times \text{ULN}$  с метастазами в печень.

б) Билирубин  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  (кроме пациентов с синдромом Гилберта, у которых общий билирубин должен быть  $< 3 \text{ мг/дл}$ ).

11. Женщины с детородным потенциалом (WOCBP) во время скрининга должны иметь отрицательный сывороточный Р-человеческий хорионический гонадотропин ( $\beta$ -hCG) и должны дать согласие на использование надежной формы контрацепции (например, оральных контрацептивов, внутриматочных устройств или метода двойной защиты с использованием презерватива и спермицида) в течение по меньшей мере 28 дней до приема первой дозы любого исследуемого лекарственного средства, во время лечения (и во время лечения/последующего наблюдения при получении исследуемого лекарственного средства) и в течение по меньшей мере 23 недель после введения последней дозы любого исследуемого препарата. Следует соблюдать конкретные требования страны (например, в Соединенном Королевстве женщины с детородным потенциалом и пациенты мужского пола и их партнеры с детородным потенциалом должны использовать два метода контрацепции, один из которых должен быть защитным, на протяжении всего исследования).

12. Мужчины, которые сексуально активны с WOCBP, должны дать согласие на соблюдение инструкций относительно метода(ов) контрацепции в течение всего периода лечения исследуемым препаратом плюс в течение 31 недели после завершения лечения.

### 2.2.3 Критерии исключения для всех когорт.

Пациентов, которые соответствуют любому из следующих критериев, исключают из исследования.

1. Имеющиеся в настоящий момент или в прошлом клинически значимые мышечные расстройства (например, миозит), недавно полученное неразрешенное мышечное повреждение или любое состояние, которое, как известно, повышает сывороточный уровень СК.

2. Прием иммуносупрессивных доз системных препаратов, таких как стероиды, или абсорбируемых топических стероидов (в дозах  $> 10 \text{ мг/день}$  преднизона или эквивалентных суточных дозах) следует прекратить по меньшей мере за 2 недели до введения исследуемого препарата, за исключением случая лечения АЕ, связанного с опухолью. Пациенты с состоянием, требующим непрерывного системного лечения кортикостероидами (ингаляционными или топическими стероидами и заменителями кортикостероидов в дозах  $> 10 \text{ мг/день}$  в преднизоновом эквиваленте) или другими иммунодепрессантами в течение 2 недель лечения, могут быть записаны при отсутствии активных аутоиммунных заболеваний.

3. Снижение сердечной функции с NYHA  $>$  Класс 2.

4. Неконтролируемое или значимое сердечное расстройство, такое как нестабильная стенокардия

5. Значительные нарушения на ЭКГ при скрининге. QTcF  $> 450 \text{ мсек}$  для мужчин или  $> 470 \text{ мсек}$  для женщин при скрининге.

6. В анамнезе наличие случаев антител к лекарственным веществам, тяжелой аллергической, анафилактической или другой реакции, связанной с инфузией, на предшествующий биологический агент.

7. Известная из анамнеза чувствительность к инфузиям, содержащим Твин 20 (полисорбат 20) и полисорбат 80.

8. Регулярное потребление непастеризованного молока или известный значительный риск заражения оппортунистическими внутриклеточными инфекциями, такими как листерия или другие подобные патогены.

9. Неонкологическая вакцинальная терапия для профилактики инфекционных заболеваний (например, вакцина против HPV) в пределах 4 недель введения исследуемого препарата. Инактивированная вакцина против сезонного гриппа может вводиться субъектам до и во время лечения без ограничений. Могут быть разрешены противогриппозные вакцины, содержащие живой вирус, или другие клинически показанные прививки от инфекционных заболеваний (например, пневмоваксы, ветряной оспы и т.д.); но они должны быть обсуждены с монитором клинических исследований спонсора, и может потребоваться период вымывания исследуемого лекарственного средства до и после введения вакцины.

10. Неразрешенная инфекция или хроническая, активная, клинически значимая инфекция (вирусная, бактериальная, грибковая или др.), из-за которой, по мнению исследователя, пациент не может получать биологический агент или которое представлять угрозу безопасности пациента.

11. Положительный тест на скрытый туберкулез (ТВ) при скрининге (квантифероновый тест) или признаки активного туберкулеза.

12. Отсутствие доступа к периферическим венам или наличие каких-либо условий, которые могут



помешать введению лекарственного средства или взятию образцов для исследования.

13. Любое неконтролируемое заболевание или психическое расстройство, которое, по мнению исследователя, может представлять угрозу для безопасности пациента или мешать его участию в исследовании или интерпретации результатов отдельных пациентов.

14. Одновременный прием статинов во время исследования. Однако пациент, принимающий статины в течение более 3 месяцев до введения исследуемого препарата и имеющий стабильный статус без повышения уровня СК, может быть включен для участия в исследовании.

15. Беременные или кормящие грудью.

16. Активное, известное или клинически ожидаемое аутоиммунное заболевание. Пациенты с сахарным диабетом I типа, гипотиреозом, требующим только гормонального замещения, кожными заболеваниями (такими как витилиго, псориаз или алопеция), не требующими системного лечения, или состояниями, которые, как ожидается, не будут повторяться при отсутствии внешнего триггера, могут быть включены для участия в исследовании.

17. Участие в исследовании другого тестируемого препарата в течение 28 дней до введения первой дозы исследуемого препарата или во время участия в этом исследовании.

18. Известные из анамнеза положительные результаты тестирования на вирус иммунодефицита человека (HIV) 1 и 2 или синдром приобретенного иммунодефицита (AIDS).

19. Положительный тест на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) или детектируемую рибонуклеиновую кислоту вируса гепатита С (РНК HCV), указывающий на острую или хроническую инфекцию.

20. Симптоматическая интерстициальная болезнь легких или воспалительный пневмонит.

21. Нелеченые или активные метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) или лептоменингеальные метастазы. Пациенты могут быть включены в исследование, если метастазы были пролечены, и пациенты с точки зрения неврологии возвращены к исходному уровню (за исключением остаточных признаков или симптомов, связанных с лечением ЦНС) по меньшей мере за 2 недели до введения первой дозы исследуемого препарата.

22. Свидетельство наличия цирроза печени, подтвержденного повышением уровня щелочной фосфатазы и сопутствующим повышением соотношения ALT/AST и гипоальбуминемией (<3,0 г/дл).

23. Свидетельство коагулопатии или геморрагического диатеза.

24. Любое неконтролируемое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, включая болезнь Крона и язвенный колит.

25. Предварительное воздействие любых ингибиторов пути CSF1R.

26. Переливание крови, заверщенное за 72 часа до введения первой дозы исследуемого препарата.

2.2.4 Дополнительные критерии включения и исключения для выбранных когорт.

2.2.4.1 Фаза 1a.

2.2.4.1.1 Когорта монотерапии кабирализумабом.

Включение:

1. Гистологически или цитологически подтвержденная солидная опухоль, которая является местно-рецидивирующей или метастатической и прогрессировала после стандартного лечения или для которой не подходит стандартное лечение.

2.2.4.1.2 Когорта комбинированной терапии кабирализумабом+ниволумабом.

Включение.

1. Гистологически или цитологически подтвержденная солидная опухоль, которая является местно-рецидивирующей или метастатической и прогрессировала после стандартного лечения или для которой не подходит стандартное лечение

Исключение.

1. Более раннее воздействие любого лекарственного средства, нацеленного на путь PD-1.

2.2.4.2 Фаза 1b.

2.2.4.2.1. Когорта 1b1: NSCLC (анти-PD-1 терапия, наивная, второй или третьей линии).

Включение:

1. Пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным плоскоклеточным или неплоскоклеточным NSCLC, у которых болезнь находится на стадии IIIb или IV (согласно руководству по определению стадийности рака легкого в торакальной онкологии версии 7 Международной ассоциации) и у которых, в случае местно-распространенного или метастатического заболевания, произошел рецидив или прогрессирование заболевания после мультимодальной терапии (лучевой терапии, хирургической резекции или окончательного химиолучевого облучения).

2. Прогрессирование или рецидив заболевания во время/после режима двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины в случае прогрессирующего или метастатического заболевания.

Поддерживающая терапия после двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины не считается отдельным режимом терапии.

Субъекты, которые получали платиносодержащую адъювантную, неоадъювантную или окончательную химиолучевую терапию, проводимую для лечения местно-распространенного заболевания, и у

которых произошел рецидив (локального или метастатического) заболевания в течение 6 месяцев после завершения терапии, могут быть включены для участия в исследовании.

Пациенты с рецидивом заболевания >6 месяцев после платиносодержащей адъювантной, неоадъювантной или окончательной химиолучевой терапии, проводимой для лечения местно-распространенного заболевания, которое также впоследствии прогрессировало во время или после курса двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины, назначенного для лечения рецидива, могут быть включены для участия в исследовании.

Исключение.

1. Более раннее воздействие любого лекарственного средства, нацеленного на путь PD-1.

2.2.4.2.2 Когорта 1b2: NSCLC (невосприимчивые к препаратам, нацеленным на анти-PD-1).

Включение.

1. Пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным NSCLC, имеющие местно-распространенное заболевание стадии IIIB или стадии IV.

2. Пациент имеет рентгенологически подтвержденное прогрессирование заболевания во время лечения препаратом, нацеленным на путь PD-1, который не вызвал клинического ответа (т.е. ни CR, ни PR) с прогрессирующим заболеванием в качестве наилучшего ответа.

3. Пациенты считаются невосприимчивыми, если у них не наблюдается клинический ответ после приема как минимум 2 доз любого препарата, нацеленного на PD-1.

Исключение.

1. Непереносимость любого препарата, нацеленного на путь PD-1.

2. Непереносимость определяют как любое связанное с лечением АЕ степени 4 или любое связанное с лечением АЕ степени 2 или степени 3, которое неприемлемо для пациента и сохраняется, несмотря на стандартные контрмеры.

2.2.4.2.3 Когорта 1b3: Меланома (анти-PD-1 терапия, наивная).

Включение.

1. Пациенты с гистологически или цитологически подтвержденной меланомой стадии III или IV в соответствии с системой стадирования опухолей, разработанной Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC), которые либо являются невосприимчивыми, либо не переносят, либо отказались от стандартной терапии метастатической меланомы.

2. Объективные доказательства (клинические или рентгенологические) прогрессирования заболевания во время или после введения по меньшей мере 1 ингибитора BRAF (в случае наличия положительной мутации BRAF V600).

3. Известный дикий тип BRAF согласно регионально-принятому тестированию мутационного статуса V600.

Исключение.

1. Предварительная терапия любым препаратом, нацеленным на путь PD-1.

2. Мутантные по BRAF субъекты и лица с неопределенным или неизвестным статусом BRAF не допускаются к участию в этом исследовании.

2.2.4.2.4 Когорта 1b4: Меланома (невосприимчивая или рецидивирующая при приеме препарата, нацеленного на PD-1).

Включение.

1. Пациенты с гистологически или цитологически подтвержденной неоперабельной меланомой стадии III или IV в соответствии с системой стадирования AJCC.

2. Пациент с рентгенологически подтвержденным прогрессированием заболевания во время лечения ингибитором иммунной контрольной точки или препаратом, нацеленным на PD-1 без наблюдаемой клинической пользы (без CR, PR или SD) и с прогрессированием заболевания в качестве наилучшего ответа или прогрессированием заболевания после первичного улучшения клинических показателей (CR, PR или SD) при лечении препаратом, нацеленным на PD-1.

3. Пациенты считаются невосприимчивыми, если у них отсутствует клинический ответ после приема по меньшей мере 2 доз любого препарата, нацеленного на PD-1.

4. Объективные доказательства (клинические или рентгенологические) прогрессирования заболевания во время или после введения по меньшей мере 1 ингибитора BRAF (в случае наличия положительной мутации BRAF V600).

5. Предварительная противораковая терапия, включающая дакарбазин, ингибитор BRAF (в случае наличия положительной мутации BRAF V600) и/или ипилимумаб, и паллиативная лучевая терапия должны быть завершены по меньшей мере за 3 недели до введения исследуемого препарата.

6. Не получали лечения препаратом, нацеленным на PD-1, в течение 6 недель до введения первой дозы исследуемого препарата.

Исключение.

1. Мутантные по BRAF субъекты и лица с неопределенным или неизвестным статусом BRAF не допускаются к участию в этом исследовании.

2. Меланома глаза.

3. Имевшаяся ранее непереносимость лекарственного средства, нацеленного на PD-1.

Непереносимость определяют как любое связанное с лечением АЕ степени 4 или любое связанное с лечением АЕ степени 2 или степени 3, которое неприемлемо для пациента и сохраняется, несмотря на стандартные контрмеры. Причина непереносимости должна быть полностью задокументирована.

2.2.4.2.5 Когорта 1b5: плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN) (вторая линия).

Включение.

1. Пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным рецидивирующим или метастатическим SCCHN (ротовая полость, глотка, гортань) стадии III или IV, не поддающиеся местной терапии, направленной на излечение (операция или лучевая терапия с химиотерапией или без).

2. Прогрессирование или рецидив заболевания в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата платины при адьювантной терапии (т.е. с облучением после операции), первичной терапии (т.е. с облучением), при рецидиве или метастазировании. Клиническое прогрессирование после платиновой терапии является допустимым событием для включения в исследование и определяется как прогрессирование поражения размером не менее 10 мм, которое поддается измерению штангенциркулем (например, поверхностное поражение кожи согласно RECIST v1.1) или поражение, которое визуализировано и зарегистрировано фотографическим способом с измерениями и прогрессирование которого доказано.

Исключение.

1. Гистологически подтвержденная рецидивная или метастатическая карцинома носоглотки и любой слюнной железы или не плоскоклеточная гистология.

2. Более ранее воздействие любого лекарственного средства, нацеленного на путь PD-1.

2.2.4.2.6 Когорта 1b6: рак поджелудочной железы (вторая линия).

Включение.

1. Гистологически или цитологически подтвержденная локализованная или метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы, которую не оказала лечебного воздействия (или которая не показана для лечения) стандартная терапия.

2. Пациенты могли быть ранее подвержены хирургической операции, лучевой терапии для лечения местно-распространенной или метастатической аденокарциномы поджелудочной железы, при условии, что было подтверждено прогрессирование заболевания. Все токсические эффекты должны быть устранены, и последняя фракция лучевой терапии должна быть завершена по меньшей мере за 4 недели до первого введения исследуемого препарата.

Исключение.

1. Пациенты с новообразованиями островковых клеток, нейроэндокринными или другими первичными опухолями поджелудочной железы.

2. Пациенты с активным панкреатитом.

3. Более ранее воздействие любого лекарственного средства, нацеленного на путь PD-1.

4. Асцит степени 2 или выше.

2.2.4.2.7 Когорта 1b7: колоректальный рак (третья линия).

Включение.

1. Гистологически или цитологически подтвержденная аденокарцинома ободочной или прямой кишки.

2. Метастатический CRC с подтвержденным прогрессированием заболевания после последнего применения стандартной терапии или непереносимость стандартной терапии (и одобренная терапия должна включать фторпиримидин, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб и, в случае KRAS дикого типа, цетуксимаб или панитумумаб).

Исключение.

1. Более ранее воздействие любого лекарственного средства, нацеленного на путь PD-1.

2.2.4.2.8 Когорта 1b8: Злокачественная глиома (первый рецидив).

Включение.

1. Гистологически или цитологически подтвержденная прогрессирующая злокачественная глиома степени IV согласно Всемирной организации здравоохранения (WHO) (глиобластома или глиосаркома).

2. Проведенное ранее лечение с хирургическим вмешательством, лучевой терапией и темозоломидом.

3. Подтвержденный первый рецидив GBM с помощью диагностической биопсии или МРТ с контрастным усилением, выполненной в течение 21 дня после введения первого исследуемого лекарственного средства в соответствии с критериями оценки клинического ответа в нейроонкологии (RANO).

4. При приеме стероидов доза должна быть стабильной или уменьшаться в течение как минимум 5 дней до исходного уровня во время анализа МРТ.

Исключение.

1. Ранее проведенное лечение бевацизумабом или другим агентом, нацеленным на VEGF или VEGFR.

2. Недавние свидетельства кровоизлияния в ЦНС степени выше 1 на томограмме исходной МРТ.

3. Анамнез или наличие подтверждения, выявленного при физиологическом/неврологическом исследовании, заболевания ЦНС (например, судорог), не связанного с раком, если оно не является адекват-

но контролируемым лекарственными средствами или потенциально не влияет на исследуемое лечение.

4. Пациенты, которым нельзя провести МРТ головы с контрастным усилением из-за ранее существовавшего заболевания, включая кардиостимулятор или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ICD).

5. Более 1 рецидива глиобластомы или глиосаркомы.

6. Более раннее воздействие любого лекарственного средства, нацеленного на путь PD-1.

### 2.3 Сопутствующие лекарственные средства.

Все лекарственные средства, принимаемые в течение 28 дней до введения первой дозы любого исследуемого препарата, и всю сопутствующую терапию, применяемую во время исследования, вплоть до 100 дней после введения последней дозы любого исследуемого препарата, следует регистрировать.

Собирают информацию обо всех предшествующих методах лечения, показанных для лечения запущенного рака, включая химиотерапию, биохимиотерапию, иммунотерапию, облучение, хирургическое вмешательство, биологическую и экспериментальную терапию.

Никакую информацию о сопутствующем лечении не собирают после прекращения участия пациента в исследовании за исключением сопутствующего препарата, связанного с АЕ, которые связаны с исследуемым препаратом, или АЕ, которые привели к прекращению участия в исследовании.

#### 2.3.1 Запрещенные и/или ограниченные методы лечения.

Следующие лекарственные средства запрещены к приему во время исследования (если они не используются для лечения связанных с препаратом АЕ или не указаны в разделе о пригодности):

Иммунодепрессанты.

Иммуносупрессивные дозы системных кортикостероидов. При отсутствии активного аутоиммунного заболевания разрешены ингаляционные или местные стероиды и заменители кортикостероидов в дозах >10 мг суточного преднизона эквивалента. Стероиды также разрешены для лечения связанных с опухолью АЕ при наличии клинических показаний.

Вакцины, за исключением случаев, указанных в разделе 4.3.2.

Статины для лечения гиперхолестеринемии. Статины разрешены только в том случае, если пациент находится на стабильной дозе в течение более 3 месяцев до начала исследования и находится в стабильном состоянии без каких-либо повышенных уровней СК.

Другие виды терапии, включая биологическую, иммунотерапию, обширную непаллиативную лучевую терапию, стандартное лечение или исследуемые агенты или устройства.

#### 2.3.2 Разрешенная терапия.

Пациентам разрешено применять топические, глазные, внутрисуставные, интраназальные и ингаляционные кортикостероиды (с минимальной системной абсорбцией). Допускается применение заменителей кортикостероидов в дозе доз >10 мг преднизона в сутки. Разрешен краткий (менее 3 недель) курс кортикостероидов для профилактики (например, аллергии на контрастный краситель) или для лечения неаутоиммунных состояний (например, реакции гиперчувствительности замедленного типа, вызванной контактными аллергенами), а также для лечения связанной с опухолью АЕ.

Разрешено сопутствующее паллиативное и поддерживающее лечение симптомов, связанных с заболеванием (включая бисфосфонаты и ингибиторы RANK-L), если оно начато до введения первой дозы исследуемого препарата. Переливания разрешены в случае необходимости.

Инактивированная вакцина против сезонного гриппа может вводиться субъектам во время терапии без ограничений. Могут быть разрешены противогриппозные вакцины, содержащие живой вирус или другие клинически показанные прививки от инфекционных заболеваний (например, пневмоваксы, ветряной оспы и т.д.); но они должны быть обсуждены с монитором клинических исследований спонсора, и может потребоваться период вымывания исследуемого лекарственного средства до и после введения вакцины.

Одновременное использование статинов разрешено только в том случае, если пациент находится на стабильной дозе в течение более 3 месяцев до исследования и находится в стабильном состоянии без каких-либо повышений уровня СК.

Для начальных доз кабирализумаба и ниволумаба не показана обычная премедикация. Если у пациента развивается тошнота, рвота или другие связанные с инфузией АЕ, пациенту могут быть предварительно введены противорвотные средства, стероиды или антигистаминные препараты перед последующими инфузиями исследуемых препаратов по усмотрению исследователя. Лечение проводят в соответствии со стандартной практикой, принятой в учреждении, и обязательно регистрируют в CRF пациента.

#### 2.4 Прерывание пациентами любого лечения исследуемым препаратом.

Пациенты должны прервать прием исследуемого препаратов по любой из следующих причин:

Отзыв информированного соглашения (решение пациента об отказе по любой причине).

Любое клинически значимое АЕ, аномальные результаты лабораторных анализов или интеркуррентное заболевание, которые, по мнению исследователя, указывают на то, что продолжение участия в исследовании не отвечает наилучшим интересам пациента.

Пациенты, которым необходимо запретить прием сопутствующих лекарственных средств.

Беременность.

Прекращение исследования спонсором.

Утрата способности свободно давать согласие из-за заключения под стражу или принудительной потери свободы в связи с лечением психиатрического или физического (например, инфекционного заболевания) нарушения.

Подтвержденное прогрессирование заболевания или клиническое ухудшение при приеме активного агента исследуемой терапии.

Несоблюдение пациентом режима.

Все пациенты, которые прерывают исследуемое лечение, должны следовать процедурам последующего наблюдения, определенным протоколом, как указано в разделе 6. Единственным отступлением от этого требования является ситуация, когда пациент отзывает соглашение на все процедуры исследования или теряет способность свободно давать согласие (т.е. из-за заключения под стражу или принудительной потери свободы в связи с лечением психиатрического или физического заболевания).

Если пациент вышел из исследования до его завершения, причина отказа должна быть указана в соответствующем CRF. Дата и причина прекращения приема кабирализумаба и/или ниволумаба должны быть задокументированы, и исследователь должен приложить все усилия для выполнения процедур во время визита завершения/досрочного прекращения лечения. Последующее наблюдение пациентов длится в течение 100 дней после приема последней дозы кабирализумаба для оценки его безопасности, а пациенты с продолжающимися SAE наблюдаются до их разрешения или стабилизации состояния.

2.5 Последующее наблюдение после лечения.

Пациенты, которые прерывают лечение, несмотря на все еще наблюдаемую клиническую пользу (т.е., CR, PR или SD), должны пройти повторное сканирование опухоли согласно протоколу оценки продолжительности ответа, если не отозвано соглашение.

3 Исследуемые препараты.

В этом исследовании оба исследуемых препарата, кабирализумаб и ниволумаб, считаются исследуемыми (лекарственными) продуктами (IP/IMP). Описания продуктов кабирализумаба и ниволумаба даны в табл. 3 и табл. 4.

Таблица 3

Исследуемый препарат для когорт монотерапии фазы 1a

Описание продукта/ Класс и лекарственная форма	Эффективность	IP	Немаскированное	Упаковка/внешний вид	Условия хранения (на вкладыше)
Раствор кабирализумаба для инъекций	100 мг (20 мг/мл)	5 мл на флакон	X флаконов в одной картонной упаковке/немаскированное	Стерильный водный бесцветный апиrogenный раствор в стеклянных флаконах типа 1 объемом 5 мл с пробками из бутылкаучука и запечатанные удаляемой алюминиевой крышкой	2-8°C (36-46°F). Беречь от замерзания

Таблица 4

Исследуемые препараты для когорт комбинированной терапии с эскалацией дозы на фазе 1a и применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции на фазе 1b

Описание продукта/ Класс и лекарственная форма	Эффективность	IP	Немаскированное	Упаковка/внешний вид	Условия хранения (на вкладыше)
Раствор ниволумаба для	100 мг (10 мг/мл)	10 мл на флакон	10 флаконов в одной	Прозрачная или опалесцирующая жидкость	2-8°C. Беречь от света

инъекций			картонной упаковке/ немаскированное	бесцветного до бледно-желтого цвета. Может содержать твердые частицы	замерзания
Раствор кабирализумаба для инъекций	100 мг (20 мг/мл)	5 мл на флакон	X флаконов в одной картонной упаковке/ немаскированное	Стерильный водный бесцветный апиrogenный раствор в стеклянных флаконах типа 1 объемом 5 мл с пробками из бутилкаучука и запечатанные удаляемой алюминиевой крышкой	2-8°C (36-46°F). Беречь от замерзания

### 3.1 Исследуемые продукты.

Исследуемый продукт, также упоминаемый в некоторых регионах как исследуемый лекарственный препарат, определяется как фармацевтическая форма активного вещества или плацебо, которое проходит тестирование или используется в качестве эталона в клиническом исследовании, включая продукты, уже имеющие разрешение на продажу, но используемые или организованные (составленные или упакованные) не так, как разрешенная форма, или используемые не по утвержденному назначению, или используемые для получения дополнительной информации об утвержденной форме. В этом протоколе исследуемые продукты представляют собой кабирализумаб и ниволумаб.

### 3.2 Дозирование исследуемых препаратов и модификация дозы.

#### 3.2.1 Дозирование.

В случае комбинированной терапии ниволумаб всегда следует вводить первым в виде 30-минутной внутривенной инфузии с 30-минутным перерывом между 2 инфузиями, после чего следует 30-минутная инфузия кабирализумаба. Пациентам можно вводить дозы не ранее чем через 12 дней после введения предыдущей дозы.

Для когорты монотерапии 4 мг/кг (1aM2) и когорт 1aC2 и 1aC3 комбинированной терапии с эскалацией дозы интервал дозирования между первым и вторым пациентом в каждой когорте должен составлять не менее 24 часов для мониторинга безопасности.

Расчеты по определению доз должны основываться на массе тела, оцененной в день 1 цикла 1 до введения первой дозы исследуемого препарата. Нет необходимости в пересчете последующих доз, если вес пациента колеблется в пределах 10% от веса, использованного для расчета предыдущей дозы. Все дозы следует округлять до ближайшего миллиграмма.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на наличие реакций на инфузию во время введения исследуемого препарата. Если отмечается острая реакция на инфузию, пациенты должны получать лечение в соответствии с руководством, описанным в разделе 5.3.10 и приложениях E и F.

Дозирование исследуемых препаратов может быть прервано, отсрочено или отменено в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит лечение.

Все флаконы предназначены только для одноразового использования. Дополнительные инструкции по подготовке и применению исследуемого препарата приведены в фармацевтическом руководстве.

#### 3.2.1.1 Дозирование ниволумаба.

Пациентам когорты комбинированной терапии сначала вводят инфузию ниволумаба в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной в/в инфузии, в первый день каждого 14-дневного цикла лечения.

Не допустима эскалация дозы или снижение дозы ниволумаба. Пациентам можно вводить дозы не ранее чем через 12 дней после введения предыдущей дозы. В первом цикле отсутствует премедикация, рекомендуемая для ниволумаба. Для получения инструкций по приготовлению и использованию см. Nivolumab IB.

#### 3.2.1.2 Дозирование кабирализумаба.

Пациентам в когорты комбинированной терапии инфузию кабирализумаба проводят через 30 минут после окончания инфузии ниволумаба в виде 30-минутной внутривенной инфузии в день 1 каждого 14-дневного цикла лечения. Пациентам когорты монотерапии инфузию кабирализумаба можно начинать в любое время в виде 30-минутной в/в инфузии в первый день каждого 14-дневного цикла лечения.

Дозирование кабирализумаба может быть изменено на основании токсичности, отмеченной во время лечения. При необходимости дозу корректируют на основе таблицы модификации в зависимости от токсичности (приложения E и F).

Фармацевт, принимающий участие в исследовании (или другой ответственный персонал), готовит раствор для введения. После вычисления количества флаконов, исходя из веса пациента, исследуемый лекарственный препарат разбавляют 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций, USP. Приготовленный кабирализумаб следует вводить в течение 6 часов после приготовления (температура окружающей

среды). Установка для внутривенной инфузии кабирализумаба должна содержать встроенный 0,22 мкм фильтр или шприцевой 0,22 мкм фильтр. Кабирализумаб вводят под медицинским наблюдением в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут ( $\pm 5$  минут) в периферическую вену или с помощью центрального венозного катетера. Между инфузией кабирализумаба и поливинилхлоридом (ПВХ), в/в компонентами этилен/пропилен или стеклянными бутылками какой-либо несовместимости не наблюдали.

### 3.2.2 Задержка дозы кабирализумаба и ниволумаба.

Введение кабирализумаба при монотерапии или кабирализумаба/ниволумаба при комбинированной терапии следует отложить при следующих обстоятельствах:

Любая слабость степени 3, которая не разрешается до степени 1 или исходного уровня до следующего визита во время лечения.

Любые отклонения в результатах лабораторного анализа степени 2 и 3, связанные с лекарственными препаратами, не требуют приостановки лечения при отсутствии соответствующих клинических показаний или показаний в протоколе или таблице по устранению нежелательных явлений. При необходимости следует обсудить с монитором клинических исследований спонсора или уполномоченным лицом.

Для приостановки введения дозы или для модификации дозы во всех других случаях АЕ следует обратиться к таблицам АЕ по их урегулированию в приложении Е.

Пациенты, которым требуется приостановка лечения кабирализумабом или кабирализумабом+ниволумабом, должны проходить повторно оценку каждую неделю или чаще, в зависимости от клинических показаний, с возобновлением дозирования исследуемого препарата с соблюдением критериев возобновления лечения.

Если у пациента наблюдается реакция на инфузию кабирализумаба или ниволумаба или на оба исследуемых препарата, реакцию на инфузию следует лечить в соответствии с рекомендациями по лечению реакции на инфузию, приведенными в разделе 5.3.10 и приложениях Е и F.

### 3.2.3 Критерии возобновления лечения кабирализумабом и ниволумабом.

Пациенты могут возобновить лечение кабирализумабом или кабирализумабом+ниволумабом после разрешения связанных с препаратом АЕ до степени 1 или до исходного уровня, как указано в таблицах по лечению АЕ в приложениях Е и F.

### 3.2.4 Снижение дозы кабирализумаба.

Снижение дозы кабирализумаба может быть разрешено для пациентов, находящихся на длительном лечении после периода DLT на фазе 1a, или для любого пациента на фазе 1b в соответствии с рекомендациями, приведенными в соответствующих таблицах устранения АЕ в приложениях Е и F. Если исследователь предлагает снижение дозы или перерывы, не подпадающие под действие руководства, такие случаи требуют обсуждения и одобрения спонсора или назначенного им лица.

### 3.2.5 Критерии отмены дозы кабирализумаба и ниволумаба.

Лечение кабирализумабом при монотерапии или кабирализумабом в комбинации с ниволумабом следует окончательно прекратить при следующих обстоятельствах:

Любой увеит степени 2, боль в глазах или помутнение зрения, связанное с лекарством, которое не отвечает на местную терапию и не разрешается до степени 1 в течение второго периода ОР при повторном лечении, и которое требует системного лечения.

Любые реакции и гиперчувствительность, связанные с инфузией, степени 3 или выше, требующие прекращения и повторного начала терапии, требуют консультации с монитором клинических исследований или назначенным спонсором лицом.

Любые некожные связанные с препаратом АЕ степени 3, длящиеся более 7 дней, включая увеит, связанный с приемом препарата, пневмонит, гипоксия, бронхоспазм и эндокринопатия, за следующими исключениями:

Эндокринопатии степени 3, связанные с препаратом, адекватно контролируемые только физиологической заменой гормона, не требуют отмены.

Выявленные в лабораторных анализах отклонения, связанные с препаратом, степени 3, не требуют прекращения лечения, за исключением:

Тромбоцитопении степени 3, связанной с препаратом, длящейся  $>7$  дней, или степени  $\geq 2$ , связанной с кровотечением, требует прекращения.

Любое нарушение функции печени, связанное с препаратом (LFT), которое соответствует следующим критериям, требует отмены:

ST или ALT  $10 \times \text{ULN}$ .

Общий билирубин  $>3 \times \text{ULN}$  ( $>5 \times \text{ULN}$  с сопутствующими метастазами в печени).

AST или ALT  $>3 \times \text{ULN}$  и общий билирубин  $>2 \times \text{ULN}$ , в отсутствие одновременного увеличения щелочной фосфатазы.

Любые связанные с препаратом АЕ степени 4 или выявленные в лабораторных анализах отклонения, за исключением следующих событий, которые не требуют отмены лечения:

Нейтропении степени 4, длящейся более 7 дней.

Лимфопении или лейкопении степени 4, длящейся более 7 дней.

Выявленные аномалии в уровнях амилазы или липазы степени 4, которые не связаны с симптомами или клиническими проявлениями панкреатита. Необходимо проконсультироваться с монитором клинических исследований спонсора в отношении аномалий амилазы или липазы степени 4.

Выявленный дисбаланс/аномалии электролита степени 4, которые не связаны с клиническими последствиями и устраняются добавкой/соответствующим лечением в течение 72 часов после их появления АЕ в виде эндокринопатии степени 4, связанные с препаратом, такие как недостаточность надпочечников, дефицит адренокортикотропного гормона (АКТГ), гипер-или гипотиреоз или непереносимость глюкозы, которые разрешаются или адекватно контролируются путем замены физиологического гормона (кортикостероидов, гормонов щитовидной железы) или глюкозоконтролирующим агентом, соответственно, может не требовать прекращения после обсуждения и одобрения монитором клинических исследований спонсора.

Любое событие, которое приводит к задержке дозирования, продолжающееся >6 недель от момента введения предыдущей дозы, требует прекращения, за исключением следующего:

Допускаются задержки дозирования, позволяющие продолжить снижение дозы стероидов для устранения нежелательных явлений, связанных с препаратом. Перед возобновлением лечения пациентом с задержкой дозирования, превышающей 6 недель от момента введения предыдущей дозы, необходимо проконсультироваться с монитором клинических исследований спонсора. Оценка состояния опухоли должна продолжаться в соответствии с протоколом, даже в случае задержки дозирования. Периодические предусмотренные исследованием визиты для оценки безопасности и лабораторные исследования также должны продолжаться в соответствии с протоколом или чаще, если имеются клинические показания во время таких задержек дозирования или по усмотрению исследователя.

Задержки дозирования, продолжающиеся >6 недель от момента введения предыдущей дозы, которые происходят по причинам, не связанным с препаратом, могут быть разрешены, если они одобрены монитором клинических исследований спонсора. Перед возобновлением лечения пациентом с задержкой дозирования, превышающей 6 недель, необходимо проконсультироваться с монитором клинических исследований спонсора. Оценку состояния опухоли следует продолжать в соответствии с протоколом каждые 8 недель даже в случае задержки дозирования. Периодические предусмотренные исследованием визиты для оценки безопасности и лабораторные исследования также должны продолжаться в соответствии с протоколом или чаще, если имеются клинические показания во время таких задержек дозирования или по усмотрению исследователя.

Любое АЕ, отклонение, выявленное в результате лабораторных анализов, или интеркуррентное заболевание, которое, по мнению исследователя, представляет значительный клинический риск для пациента при продолжении приема кабирализумаба и/или ниволумаба.

Любая неврологическая токсичность степени 3 или выше.

Любой периорбитальный отек степени 3 или выше и стойкий периорбитальный отек степени 2, требующий отмены 2 последующих доз, если только это не одобрено монитором клинических исследований спонсора.

Любой связанный с препаратом понос или колит степени 3 или выше, мешающий повседневной жизни.

Любая кожная токсичность степени 3 или 4.

Любой увеит степени 3-й.

Если подтверждено, что причиной нежелательного явления, требующего отмены дозирования, является один из исследуемых препаратов в случае комбинированной терапии, то введение другого препарата может быть продолжено в соответствии с протоколом при следующих сценариях:

Своевременное разрешение неблагоприятного явления на основе таблицы модификации лечения.

Согласно оценке исследователя, субъект получает клиническую пользу.

3.2.6 Задержка инфузии и пропущенные дозы кабирализумаба и ниволумаба.

В случае, если инфузия не может быть введена при запланированном визите, она должна быть введена как можно скорее. Если задержка составляет от 1 до 3 дней, следует выполнить процедуры при первоначальном запланированном визите. Если задержка превышает 3 дня, следует выполнить процедуры при следующем визите, и последующие визиты следует восстановить с соблюдением двухнедельного интервала дозирования (инфузия при первоначальном запланированном визите будет считаться пропущенной дозой). Время между двумя циклами лечения должно быть не менее 12 дней.

Пациенты могут пропустить до 2 последовательных доз (до 6 недель между дозами), и введение исследуемого препарата может быть возобновлено при разрешении события до исходного уровня или степени  $\leq 1$  в течение 6 недель после прерывания лечения. Пропуск дополнительной дозы более, чем через 6 недель из-за АЕ потребует прекращения участия пациента в исследовании, при одобрении спонсора. Пациенты могут пропустить дозы во время исследования, включая пропущенные дозы во время запланированных отпусков или по другим личным причинам, при необходимости, но не более 2 последовательных доз, если это одобрено монитором клинических исследований спонсора.

3.2.7 Эскалация дозы кабирализумаба и ниволумаба, вводимая пациенту.

Эскалация дозы ниволумаба или кабирализумаба не допускается у одного и того же пациента.



### 3.2.8. Лечение после прогрессирования заболевания кабирализумабом и ниволумабом.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что лишь малая доля пациентов, получающих иммунотерапию, может получить клиническую пользу, несмотря на первичные признаки прогрессирующего заболевания (Wolchok, 2009).

Пациентам, получающим кабирализумаб и ниволумаб, разрешено продолжать лечение кабирализумабом и ниволумабом после определения согласно RECIST v1.1 первичного прогрессирования заболевания, оцененного исследователем, при условии соблюдения следующих критериев:

Пациенты, проходящие лечение после прогрессирования заболевания, должны изучить и подписать ICF, прежде чем они продолжат прием исследуемого препарата.

Оцененная исследователем клиническая польза и отсутствие быстрого прогрессирования заболевания.

Переносимость исследуемых препаратов.

Стабильное общее состояние.

Лечение после прогрессирования не приведет к задержке иммунной реакции, предотвращающей серьезные осложнения при прогрессировании заболевания (например, метастазов в ЦНС).

Рентгенографическую оценку/сканирование следует проводить примерно через 8 недель после оцененного исследователем первичного прогрессирования, чтобы определить, уменьшился ли размер опухоли, либо прогрессирование заболевания продолжается. Оценка клинической пользы должна быть сбалансирована клиническим суждением о том, ухудшается ли клиническое состояние пациента и получит ли пациент какую-либо пользу от продолжения лечения кабирализумабом и ниволумабом.

Если исследователь считает, что пациент, получающий кабирализумаб и ниволумаб, будет по-прежнему получать клиническую пользу при продолжении лечения, пациент должен продолжить участие в испытании и находиться под наблюдением в соответствии с графиками визитов и событий согласно протоколу.

Для пациентов, которые продолжают получать исследуемую терапию ниволумабом после прогрессирования, дальнейшее прогрессирование определяют как дополнительное увеличение опухолевой массы на 10% со времени первичного прогрессирования. Это включает увеличение суммы диаметров всех целевых поражений и/или диаметров новых поддающихся измерению поражений по сравнению с моментом первичного прогрессирования. Лечение кабирализумабом и ниволумабом следует окончательно прекратить после подтверждения дальнейшего прогрессирования заболевания.

Оценку новых поражений следует выполнять в соответствии с рекомендациями RECIST v1.1 (приложение G).

3.2.9 Алгоритмы модификации дозы для иммуноонкологических препаратов Иммуноонкологические агенты связаны с АЕ, которые могут отличаться по степени тяжести и продолжительности по сравнению с АЕ, вызванными терапевтическими агентами других классов. Кабирализумаб и ниволумаб считаются иммуноонкологическими агентами в этом протоколе. Раннее распознавание и лечение АЕ, связанных с иммуноонкологическими агентами, может уменьшить тяжесть токсичности. Были разработаны алгоритмы лечения, чтобы помочь исследователям в оценке и устранении АЕ следующих классов:

желудочно-кишечные;

почечные;

легочные;

печеночные;

эндокринопатии;

кожные;

неврологические;

реакция на инфузию;

периорбитальный отек;

увейт.

### 3.2.10 Лечение реакций на инфузию, связанных с кабирализумабом и ниволумабом.

Кабирализумаб и ниволумаб могут вызывать реакции на инфузию или гиперчувствительность. Если такая реакция произойдет, она может проявляться в виде лихорадки, озноба, дрожи, головной боли, сыпи, зуда, артралгии, гипо- или гипертонии, бронхоспазма или других симптомов.

Реакции на инфузию следует оценивать в соответствии с рекомендациями СТСАЕ v4.03. О любой реакции на инфузию степени 3 или 4 следует сообщать в течение 24 часов монитору клинического исследования и сообщать как SAE, если оно соответствует критериям.

Сначала следует вводить инфузию ниволумаба с 30-минутным перерывом между двумя инфузиями, а затем 30-минутную инфузию кабирализумаба. Может быть неясно, вызвана ли реакция на инфузию кабирализумабом, ниволумабом или обоими исследуемыми препаратами. Поэтому ниже приводится один набор рекомендаций по лечению (основанный на наиболее консервативных методах лечения реакций на инфузию, вызванных тем или иным исследуемым препаратом), который может быть изменен на основании клинического суждения, местных стандартов и руководств по лечению и/или на основе конкретных симптомов, в зависимости от ситуации:

Для симптомов степени 1: легкая реакция (например, локализованные кожные реакции, включая

легкий зуд, приливы, сыпь), требует снижения скорости инфузии; может быть показано вмешательство.

Уменьшить скорость инфузии исследуемого препарата до выздоровления от симптомов.

Следует оставаться у постели пациента и следить за показателями его жизнедеятельности до устранения симптомов. 50 мг димедрола можно вводить по усмотрению лечащего врача.

После разрешения симптомов следует возобновить инфузию с первоначальной скоростью инфузии.

Если у пациента наблюдается реакция на инфузию ниволумаба, может быть назначен кабирализумаб (без профилактических препаратов), если реакция на инфузию проходит в пределах 3 ч. Согласно графику, инфузия кабирализумаба может быть назначена на следующий день. Профилактические предшествующие инфузии препараты следует назначать перед введением всех последующих инфузий ниволумаба.

Если у пациента возникает реакция на инфузию кабирализумаба, профилактические предшествующие инфузии препараты следует назначать перед введением всех последующих инфузий кабирализумаба и ниволумаба.

Перед будущими инфузиями кабирализумаба и ниволумаба рекомендуются следующие профилактические предшествующие инфузии препараты: дифенгидрамин 50 мг (или эквивалент) и/или парацетамол (ацетаминофен) от 325 до 1000 мг по меньшей мере за 30 мин до дополнительного введения исследуемых препаратов.

Для симптомов степени 2: умеренная реакция (т.е. любой симптом, не указанный выше (легкие симптомы) или ниже (тяжелые симптомы), такой как генерализованный зуд, гиперемия, сыпь, одышка, гипотензия с систолическим артериальным давлением >80 мм рт. ст.) требует прерывания инфузии, но быстро реагирует на симптоматическое лечение (например, антигистаминными препаратами, нестероидными противовоспалительными препаратами, наркотиками, кортикостероидами, внутривенно вводимыми жидкостями); профилактические предшествующие инфузии препараты, назначаемые в течение ≤24 часов.

Прервать инфузию исследуемого препарата.

Следует начать внутривенную инфузию физиологического раствора и лечить пациента дифенгидраминем в дозе 50 мг в/в (или его эквивалентом) и/или парацетамолом (ацетаминофеном) в дозе от 325 до 1000 мг.

Следует оставаться у постели пациента и следить за показателями его жизнедеятельности до устранения симптомов. По усмотрению лечащего врача может быть назначена кортикостероидная терапия.

После устранения симптомов следует возобновить инфузию с 50% первоначальной скоростью инфузии; если через 30 минут не возникает никаких дополнительных осложнений, скорость может быть увеличена до 100% от первоначальной скорости инфузии.

Внимательно следить за пациентом. Если симптомы повторяются, следует немедленно прекратить инфузию; при этом визите дальнейшее введение исследуемого препарата не проводится. Следует ввести дифенгидрамин (50 мг, в/в), и оставаться у постели пациента и контролировать его состояние до разрешения симптомов.

Если у пациента имеется реакция на инфузию ниволумаба, инфузию кабирализумаба можно вводить (без профилактических препаратов), если реакция на инфузию проходит в пределах 3 часов. Согласно графику, инфузия кабирализумаба может быть назначена на следующий день. Профилактические предшествующие инфузии препараты следует назначать перед введением всех последующих инфузий ниволумаба.

Если у пациента возникает реакция на инфузию кабирализумаба, профилактические предшествующие инфузии препараты следует назначать перед введением всех последующих инфузий кабирализумаба и ниволумаба.

Перед будущими инфузиями кабирализумаба и ниволумаба рекомендуются следующие профилактические предшествующие инфузии препараты: дифенгидрамин в дозе 50 мг (или эквивалент) и/или парацетамол (ацетаминофен) в дозе от 325 до 1000 мг по меньшей мере за 30 минут до дополнительного введения исследуемых препаратов. При необходимости можно использовать кортикостероиды (до 25 мг SoluCortef или эквивалент).

Количество введенного с помощью инфузии исследуемого препарата должно быть зарегистрировано.

Для симптомов степени 3 или 4: тяжелая реакция, такая как бронхоспазм, генерализованная крапивница, систолическое артериальное давление <80 мм рт.ст. или ангионевротический отек; симптомы степени 3, включая продолжительный симптом, который требует 6 или более часов для ответа на симптоматическое лечение и/или прекращения инфузии; рецидив симптомов после первичного улучшения; госпитализация, показанная для других клинических осложнений, таких как почечная недостаточность, легочные инфильтраты; степень 4: опасная для жизни; показана поддержка давления или вентиляция легких.

Следует немедленно прекратить инфузию исследуемого препарата. Следует отменить дальнейшее введение исследуемого препарата. Количество введенного с помощью инфузии исследуемого препарата должно быть зарегистрировано в CRF.

Следует начать внутривенную инфузию обычного физиологического раствора и лечить пациента

следующим образом: При необходимости рекомендуются бронходилататоры, эпинефрин в количестве 0,2-1,0 мг в виде 1:1000 раствора для подкожного введения или 0,1-0,25 мг в виде 1:10000 раствора, вводимого медленно в/в и/или дифенгидрамин внутривенно в количестве 50 мг с метилпреднизолоном внутривенно в количестве 100 мг (или эквивалент).

Следует оставаться у постели пациента и следить за показателями его жизнедеятельности до устранения симптомов.

Пациент должен находиться под наблюдением до тех пор, пока исследователь не будет уверен, что симптомы не повторятся.

Исследователи должны следовать правилам, принятым в лечебном учреждении, по лечению анафилаксии.

В случае более позднего возникновения симптомов гиперчувствительности (например, появления локализованного или генерализованного зуда в течение 1 недели после лечения) может быть назначено симптоматическое лечение (например, пероральным антигистаминным препаратом или кортикостероидами).

### 3.3 Способ распределения пациентов по когортам.

Пациенты должны быть способны предоставить письменное информированное соглашение и соответствовать всем критериям включения. Спонсор или назначенное им лицо должно следовать критериям включения или исключения в отношении любого пациента, включенного в исследование. Перед зачислением пациента все критерии соответствия должны быть выполнены.

Пациентов, которые имеют право на участие в фазе 1a исследования, регистрируют следующим образом.

Три пациента в когорте монотерапии 1aM1 на этой фазе, записанные первыми, получают лечения 2 мг/кг кабирализумаба каждые 14 дней в течение 28-дневного DLT периода.

После заполнения указанной выше когорты монотерапии набирают когорту (1aC1) из 3 новых пациентов, которая получает лечение 1 мг/кг кабирализумаба в комбинации с 3 мг/кг ниволумаба каждые 14 дней в течение 28-дневного DLT периода.

Эскалацию дозы в когорте монотерапии 4 мг/кг кабирализумаба (1aM2) начинают после прохождения DLT периода в когорте монотерапии 2 мг/кг кабирализумабом (1aM1).

Эскалацию дозы до возрастающих уровней дозы кабирализумаба в комбинации с ниволумабом продолжают до тех пор, пока наблюдают DLT в когортах либо монотерапии кабирализумабом, либо комбинации кабирализумаба с ниволумабом после обсуждения и согласования между участвующими исследователями и монитором клинических исследований спонсора.

На фазе 1b в каждую когорту включают примерно 30 пациентов. Запись начинают во все когорты параллельно и продолжают до тех пор, пока не будет достигнута цель регистрации. После заполнения когорты дальнейшее включение ограничивают записью в когорты, которые не заполнены. В группу фазы 1b исследования записывают в общей сложности примерно 240 пациентов.

Перед включением пациента для участия в исследовании исследователь может повторить квалификационные лабораторные анализы и оценку жизненно важных функций/ЭКГ, если выпадающие результаты считаются ошибочным или если при повторном тестировании текущие результаты по всей видимости будут соответствовать критериям включения.

### 3.4 Закрытое/открытое исследование.

Настоящее исследование является открытым исследованием, и во время этого исследования отсутствуют маскированные или немаскированные пациенты.

#### 4. Оценка и процедуры исследования.

##### 4.1 График выполнения оценки.

Таблицы с графиком проведения оценок прилагаются к протоколу в виде приложений А, В и С.

##### 4.2 Процедуры исследования при визитах.

###### 4.2.1 Фаза 1a монотерапии.

###### 4.2.1.1 Период скрининга (от -28 до 0).

Пациенты, которые полностью согласились на участие в исследовании, проходят скрининговую оценку в течение 28 дней (4 недели) до введения первой инфузии кабирализумаба (если не указано иное). Чтобы определить, соответствует ли пациент всем критериям включения и не нарушает ли он какие-либо критерии исключения, выполняют следующие процедуры (приложение А).

Письменное, подписанное информированное соглашение должно быть получено до проведения каких-либо связанных с исследованием процедур.

Полная история болезни и вводимых препаратов.

Демографические и исходные характеристики.

Полный физикальный осмотр, включая рост и вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Скрининговые лабораторные анализы (как описано в приложении А, примечание g).

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении А, при-

мечание h).

ЭКГ в 12 отведениях (требуется при скрининге и в случае клинических показаний во время исследования).

Радиологическая визуализация: КТ/МРТ должна быть выполнена в течение 28 дней до введения первой инфузии кабирализумаба. Если МРТ выполняется как часть стандартного лечения пациента в течение 28 дней после первой инфузии исследуемого препарата, повторять его нет необходимости, если предоставлены зарегистрированные результаты, которые являются адекватными для оценки.

Сывороточный тест на беременность (P-hCG) для женщин с детородным потенциалом.

Взятие образца биопсии (для анализов, описанных в приложении D).

Регистрация SAE, если применимо.

Регистрация принимавшихся ранее и одновременно применяемых препаратов.

4.2.1.2 Цикл 1, день 1.

Выполняют следующие процедуры.

Перед инфузией кабирализумаба (в течение 72 ч, если не указано иное).

Проверка соответствия критериям включения.

Обновление данных по истории болезни и принимаемым препаратам, чтобы зафиксировать любые изменения после скрининга.

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении A, примечание h); результаты должны быть проверены перед дозированием).

Сывороточный уровень  $\beta$ -hCG (оцененный в местных лабораториях) следует определять до введения первой дозы кабирализумаба только у женщин с детородным потенциалом.

Забор крови для следующего.

Анализа сыворотки (для анализов, описанных в приложении D, за исключением анализов ниво-лумаба).

Анализа цельной крови (для анализов, описанных в приложении D).

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток).

Регистрация АЕ, если применимо.

Анализ сопутствующих препаратов.

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб путем в/в инфузии в течение 30 мин.

После введения кабирализумаба.

Определение жизненно важных показателей после введения дозы (частота сердечных сокращений, артериальное давление и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы:

Забор крови для анализа сыворотки (РК кабирализумаба)

через 4 часа ( $\pm 60$  минут) после введения дозы:

Забор крови для анализа сыворотки (РК кабирализумаба)

4.2.1.3 Цикл 1, день 2.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 2 для 24-часовой ( $\pm 6$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Забор крови для:

анализа сыворотки (РК кабирализумаб и мультиплексной панели для определения уровней цитокинов)

анализа цельной крови (для анализа экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

4.2.1.4 Цикл 1, день 4.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 4 для 72-часовой ( $\pm 12$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Забор крови для:

анализа сыворотки (РК кабирализумаба)

анализа цельной крови (уровня  $CD14^+$ / $CD16^+$  моноцитов и экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

## 4.2.1.5 Цикл 1, день 8.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 8 для 168-часовой ( $\pm 24$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Физикальный осмотр.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха).

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении А, примечание h).

Забор крови для:

анализа сыворотки (ПК кабирализумаба и мультиплексной панели для определения уровней цитокинов)

анализа цельной крови (уровня CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноцитов и экспрессии генов)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

## 4.2.1.6 Цикл 2, день 1.

Выполняют следующие процедуры.

Перед инфузией кабирализумаба (в течение 72 часов, если не указано иное).

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении А, примечание h); результаты должны быть проанализированы перед дозированием.

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в приложении D, за исключением анализа ниволумаба)

анализа цельной крови (для анализов, описанных в приложении D, за исключением панели MDSC)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб путем в/в инфузии в течение 30 мин.

После введения кабирализумаба.

Определение жизненно важных показателей (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы:

Забор крови для анализа сыворотки (ПК кабирализумаба)

## 4.2.1.7 Окончание цикла 2.

Для пациентов фазы 1a в когорте монотерапии, если в конце цикла 2 исследователь определяет, что пациент может получить пользу от продолжения приема кабирализумаба, ему может быть предложен расширенный период лечения.

Если пациент продолжает участие в расширенном периоде лечения (цикл 3 и далее), переходят к процедурам, описанным в разделе 6.2.1.8.

Если пациент не подходит для дальнейшего получения доз кабирализумаба, он возвращается в клинику во время визита завершения/досрочного прекращения лечения, как указано в разделе 6.2.1.9.

## 4.2.1.8 Расширенное лечение - цикл 3 и последующие циклы, день 1.

Фаза 1a расширенного лечения для пациентов в когорте монотерапии может быть начата в цикле 3, день 1 (день исследования 29). Дозирование будет прекращено, если у пациента происходит прогрессирование заболевания или наблюдается неприемлемая токсичность.

При каждом визите для введения инфузии пациенты должны оставаться на месте исследования после каждого введения кабирализумаба до завершения всех оценок после введения дозы с целью мониторинга безопасности. При каждом визите выполняют следующие оценки, если не указано иное (приложение А).

Перед каждым введением исследуемого препарата (в течение 72 часов, если не указано иное).

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении А, примечание h; результаты должны быть проверены перед дозированием).

Рентгенологическая визуализация: КТ/МРТ-сканирование проводится каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев для пациентов, которые остаются на лечении (и каждые 12 недель после этого) и через 28 дней ( $\pm 7$  дней) после введения последней дозы исследуемого препарата.

Взятие образца биопсии (только в цикле 3; для анализов, описанных в приложении D).

Забор крови для

анализа сыворотки (для анализов, описанных в приложении D) со следующими исключениями:

PK кабирализумаба для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

ADA кабирализумаба для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

ANA для циклов 3, 5, 9, 13, 21, затем каждые 6 циклов во время лечения

CSF1 и IL34 для циклов 3 и 9

Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов для циклов 3, 9 и 21

анализа цельной крови (для анализов, описанных в приложении D) со следующими исключениями:

Уровень CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноцитов для цикла 3 и 9

Панель MDSC только для цикла 3

Анализ экспрессии генов для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаба путем в/в инфузии в течение 30 мин

После введения кабирализумаба.

Определение жизненно важных показателей (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы:

Забор крови для анализа сыворотки (для анализов, описанных в приложении D) со следующими исключениями:

PK кабирализумаба только для цикла 8

4.2.1.9 Визит завершения/досрочного прекращения лечения.

Пациенты возвращаются в центр исследования примерно через 28 ( $\pm 7$ ) дней после введения последней инфузии кабирализумаба.

Выполняют следующие оценки.

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении A, примечание h).

ЭКГ в 12 отведениях.

Рентгенологическая визуализация: КТ/МРТ сканирование не нужно повторять, если оно выполнено в течение 8 недель до визита завершения/раннего прекращения лечения или если ранее было определено прогрессирование опухоли.

Сывороточный тест на беременность ( $\beta$ -hCG), если применимо.

Взятие образца биопсии у пациентов, у которых имеется прогрессирование заболевания (для анализов, описанных в приложении D).

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D, за исключением анализов ниволумаба)

анализа цельной крови (только уровня CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноцитов и экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

4.2.2 Эскалация дозы на фазе 1а комбинированной терапии.

4.2.2.1 Период скрининга (от -28 до 0).

Пациенты, которые полностью согласились на участие в исследовании, проходят скрининговую оценку в течение 28 дней (4 недель) до введения первой инфузии кабирализумаба и ниволумаба (если не указано иное). Чтобы определить, соответствует ли пациент всем критериям включения и не нарушает ли он какие-либо критерии исключения, выполняют следующие процедуры (приложение B).

Письменное, подписанное информированное соглашение должно быть получено до проведения каких-либо связанных с исследованием процедур.

Полная история болезни и вводимых препаратов.

Демографические и исходные характеристики.

Полный физикальный осмотр, включая рост и вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Скрининговые лабораторные анализы (как описано в приложении В, примечание g).

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h).

ЭКГ в 12 отведениях (требуется при скрининге и в случае клинических показаний во время исследования).

Рентгенологическая визуализация: КТ/МРТ должна быть выполнена в течение 28 дней до дня 1 цикла 1. Если КТ/МРТ выполняются как часть стандартного лечения пациента в течение 28 дней после дня 1 цикла 1, нет необходимости в ее повторении, если предоставлены зарегистрированные результаты, которые являются адекватными для RECIST 1.1.

Сывороточный тест на беременность ( $\beta$ -hCG) <5 дней до дня 1 цикла 1 для женщин с детородным потенциалом.

Взятие образца биопсии (для анализов, описанных в приложении D).

Регистрация SAE, если применимо.

Регистрация принимавшихся ранее и одновременно применяемых препаратов.

4.2.2.2 Цикл 1, день 1.

Выполняют следующие процедуры.

Перед инфузией кабирализумаба и ниволумаба (в течение 72 ч, если не указано иное).

Проверка соответствия критериям включения.

Обновление данных по истории болезни и принимаемым препаратам, чтобы зафиксировать любые изменения после скрининга.

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h; результаты должны быть проверены перед дозированием).

Сывороточный тест  $\beta$ -hCG (оцениваемый в местных лабораториях) проводят до введения первой дозы исследуемого препарата только для женщин с детородным потенциалом.

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D)

анализа цельной крови (для анализов, описанных в Приложении D)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб и ниволумаб вводят внутривенно в течение 30 минут. Сначала вводят ниволумаб с 30-минутным перерывом между 2 инфузиями, с последующим введением кабирализумаба 30.

После введения кабирализумаба и ниволумаба.

Определение жизненно важных показателей (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения каждой в/в инфузии:

через 5 и 15 минут после введения ниволумаба

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час после введения дозы кабирализумаба

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (для анализа РК кабирализумаба и ниволумаба)

через 4 часа ( $\pm 60$  минут) после введения кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (только для РК кабирализумаба)

4.2.2.3 Цикл 1, день 2.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 2 для 24-часовой ( $\pm 6$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Забор крови для:

анализа сыворотки (РК кабирализумаба и мультиплексной панели для определения уровней цитокинов)

анализа цельной крови (для анализа экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

#### 4.2.2.4 Цикл 1, день 4.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 4 для 72-часовой ( $\pm 12$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Забор крови для:

анализа сыворотки (только РК)

анализа цельной крови (уровня CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноцитов и экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

#### 4.2.2.5 Цикл 1, день 8.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 8 для 168-часовой ( $\pm 24$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Физикальный осмотр.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h).

Забор крови для:

анализа сыворотки (РК кабирализумаба и мультиплексной панели для определения уровней цитокинов)

анализа цельной крови (уровня CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноцитов и экспрессии генов)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

#### 4.2.2.6 Цикл 2, день 1.

Выполняют следующие процедуры.

Перед инфузией кабирализумаба и ниволумаба (в течение 72 ч, если не указано иное).

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h; результаты должны быть проверены перед дозированием).

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D)

анализа цельной крови (для анализов, описанных в Приложении D, за исключением панели MDSC)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб и ниволумаб вводят внутривенно в течение 30 минут. Сначала вводят ниволумаб с 30-минутным перерывом между двумя инфузиями, с последующим введением кабирализумаба.

После введения кабирализумаба и ниволумаба.

Определение жизненно важных показателей после введения дозы (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 и 15 минут после введения ниволумаба

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час после введения дозы кабирализумаба

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (только для РК кабирализумаба)

#### 4.2.2.7 Окончание цикла 2.

Для пациентов фазы 1a в когорте комбинированной терапии, если в конце цикла 2 исследователь определяет, что пациент может получить пользу от продолжения приема дозы кабирализумаба и ниволумаба, ему может быть предложен расширенный период лечения.

Если пациент продолжает участие в расширенном периоде лечения (цикл 3 и далее), переходят к процедурам, описанным в разделе 6.2.2.8.

Если пациент не подходит для дальнейшего получения доз исследуемых препаратов, пациент воз-



вращается в клинику во время визита завершения/досрочного прекращения лечения, как указано в разделе 6.2.2.9.

4.2.2.8 Расширенное лечение - цикл 3 и последующие циклы, день 1.

Фаза 1а расширенного лечения для пациентов в когортах эскалации дозы комбинированной терапии может начаться в цикле 3, день 1 (день исследования 29).

При каждом визите для введения инфузии пациенты должны оставаться на месте исследования после каждого введения кабирализумаба и ниволумаба до завершения всех оценок после введения дозы с целью мониторинга безопасности. Следующие оценки выполняют при каждом визите, если не указано иное (приложение В).

Перед каждой инфузией исследуемых препаратов (в течение ~72 ч, если не указано иное).

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h; результаты должны быть проверены перед дозированием).

Рентгенологическая визуализация: КТ/МРТ-сканирование выполняют каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев для пациентов, которые остаются на лечении (и каждые 12 недель после этого) и через 28 дней ( $\pm 7$  дней) после введения последней дозы исследуемого лечения.

Взятие образца биопсии (для анализов, описанных в Приложении D).

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D) со следующими исключениями:

PK кабирализумаба только для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

PK ниволумаба только для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

ADA кабирализумаба и ниволумаба для циклов 3, 5, 13 и 21

ANA для циклов 3, 5, 9, 13 и 21, затем каждые 6 циклов пока длится лечение

CSF1 и IL34 только для циклов 3 и 9

Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов только для циклов 3, 9 и 21

анализа цельной крови (для анализов, описанных в приложении D) со следующими исключениями:

Уровень CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> только для циклов 3 и 11

Панель миелоидных супрессорных клеток только для цикла 3

Анализ экспрессии генов только для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб и ниволумаб вводят внутривенно в течение 30 мин. Сначала вводят ниволумаб с 30-минутным перерывом между двумя инфузиями, с последующим введением кабирализумаба.

После введения кабирализумаба и ниволумаба.

Определение жизненно важных показателей после введения дозы (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 и 15 минут после введения ниволумаба

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час после введения дозы кабирализумаба

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D) со следующими исключениями:

PK кабирализумаба только для цикла 8

4.2.2.9 Визит завершения/досрочного прекращения лечения.

Пациенты возвращаются в центр исследования примерно через 28 ( $\pm 7$ ) дней после последней инфузии кабирализумаба и ниволумаба или в случае досрочного прекращения пациентом участия в исследовании.

Выполняют следующие оценки.

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h).

ЭКГ в 12 отведениях.

Рентгенологическая визуализация: КТ/МРТ сканирование не нужно повторять, если оно выполнено в течение 8 недель до визита завершения/раннего прекращения лечения или если ранее было определено прогрессирование опухоли.

Сывороточный тест на беременность ( $\beta$ -hCG), если применимо.

Взятие образца биопсии для пациентов, у которых имеется прогрессирование (для анализов, описанных в приложении D).

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D)

анализа цельной крови (только для оценки уровня  $CD14^+/CD16^+$  моноцитов и анализа экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

4.2.3 Применения ранее установленной максимально переносимой дозы комбинированной терапии в расширенной популяции фазы 1b.

4.2.3.1 Период скрининга (день -28 до дня 0).

Пациенты, которые полностью согласились на участие в исследовании, проходят скрининговые оценки в течение 28 дней (4 недели) до введения первой инфузии кабирализумаба (если не указано иное). Чтобы определить, соответствует ли пациент всем критериям включения и не нарушает ли он какие-либо критерии исключения, выполняют следующие процедуры (приложение B).

Письменное, подписанное информированное соглашение должно быть получено до проведения каких-либо связанных с исследованием процедур.

Полная история болезни и вводимых препаратов.

Демографические и исходные характеристики.

Полный физикальный осмотр, включая рост и вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Скрининговые лабораторные анализы (как описано в приложении B, примечание g).

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении B, примечание h).

ЭКГ в 12 отведениях (требуется при скрининге и в случае клинических показаний во время исследования).

Радиологическая визуализация: КТ/МРТ должна быть выполнена в течение 28 дней до введения первой инфузии исследуемого препарата. Если МРТ выполняется как часть стандартного лечения пациента в течение 28 дней после первой инфузии исследуемого препарата, повторять его нет необходимости, если предоставлены зарегистрированные результаты, которые являются адекватными для RECIST 1.1.

Сывороточный тест на беременность ( $\beta$ -hCG)  $\leq 5$  дней до дня 1 цикла 1 для женщин с детородным потенциалом.

Сбор биопсии (для анализов, описанных в приложении D).

Регистрация SAE, если применимо.

Регистрация принимавшихся ранее и одновременно применяемых препаратов.

4.2.3.2 Цикл 1, день 1.

Выполняют следующие процедуры.

Перед инфузией кабирализумаба и ниволумаба (в течение 72 ч, если не указано иное).

Проверка соответствия критериям включения.

Обновление данных по истории болезни и принимаемым препаратам, чтобы зафиксировать любые изменения после скрининга.

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении B, примечание h; результаты должны быть проверены перед дозированием).

Сывороточный тест  $\beta$ -hCG (оцениваемый в местных лабораториях) проводят до введения первой дозы исследуемого препарата только для женщин с детородным потенциалом.

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D)

анализа цельной крови (для анализов, описанных в Приложении D)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб и ниволумаб вводят внутривенно в течение 30 мин. Сначала вводят ниволумаб с 30-минутным перерывом между двумя инфузиями, с последующим введением кабирализумаба.

После введения кабирализумаба и ниволумаба.

Определение жизненно важных показателей после введения дозы (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 и 15 минут после введения ниволумаба

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час после введения дозы кабирализумаба

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (для анализа рк кабирализумаба и ниволумаба)

через 4 часа ( $\pm 60$  минут) после введения кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (только для РК кабирализумаба)

4.2.3.3 Цикл 1, день 2.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 2 для 8-часовой ( $\pm 24$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Забор крови для:

анализа сыворотки (РК кабирализумаба и мультиплексной панели для определения уровней цитокинов)

анализа цельной крови (для анализа экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

4.2.3.4 Цикл 1, день 4.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 4 для 8-часовой ( $\pm 72$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Забор крови для:

анализа сыворотки (только РК кабирализумаба)

анализа цельной крови (уровня CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноцитов и анализа экспрессии генов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

4.2.3.5 Цикл 1, день 8.

Исследуемые пациенты возвращаются в центр исследования в день 8 для 8-часовой ( $\pm 168$  часов) оценки после введения дозы. Во время этого визита лечение не проводится, но выполняют следующие оценки.

Физикальный осмотр.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h).

Забор крови для:

анализа сыворотки (РК кабирализумаба и мультиплексной панели для определения уровней цитокинов)

анализа цельной крови (уровня CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноцитов и анализа экспрессии генов)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

4.2.3.6 Цикл 2, день 1.

Выполняют следующие процедуры.

Перед инфузией кабирализумаба и ниволумаба (в течение 72 ч, если не указано иное).

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h; результаты должны быть проверены перед дозированием).

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в приложении D)

анализа цельной крови (для анализов, описанных в приложении D, за исключением панели MDSC)

Замороженный образец РВМС (для анализа фенотипа Т-клеток)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб и ниволумаб вводят внутривенно в течение 30 минут. Сначала вводят ниволумаб с 30-минутным перерывом между двумя инфузиями, с последующим введением кабирализумаба.

После введения кабирализумаба и ниволумаба.

Определение жизненно важных показателей после введения дозы (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 и 15 минут после введения ниволумаба

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час после введения дозы кабирализумаба

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (только для РК кабирализумаба)

4.2.3.7 Цикл 3 и последующие циклы, день 1.

При каждом визите для введения инфузии пациенты должны оставаться на месте исследования после каждого введения кабирализумаба и ниволумаба до завершения всех оценок после введения дозы для мониторинга безопасности. Следующие оценки выполняют при каждом визите, если не указано иное (приложение В).

Перед каждой инфузией исследуемых препаратов (в течение  $\sim 72$  ч, если не указано иное).

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h; результаты должны быть проверены перед дозированием).

Рентгенологическая визуализация: КТ/МРТ-сканирование выполняют каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев для пациентов, которые остаются на лечении (и каждые 12 недель после этого) и через 28 дней ( $\pm 7$  дней) после введения последней дозы исследуемого лечения.

Взятие образца биопсии (для анализов, описанных в приложении D).

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в приложении D) со следующими исключениями:

РК кабирализумаба только для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

РК ниволумаба только для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

ADA кабирализумаба и ниволумаба для циклов 3, 5, 13 и 21

ANA для циклов 3, 5, 9, 13 и 21, затем каждые 6 циклов пока длится лечение

CSF1 и IL34 только для циклов 3 и 9

Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов только для циклов 3, 9 и 21

анализа цельной крови (для анализов, описанных в приложении D) со следующими исключениями:

Уровень CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> только для циклов 3 и 9

Панель MDSC только для цикла 3

Анализ экспрессии генов только для циклов 3, 5, 9, 13 и 21

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

Введение исследуемого препарата: кабирализумаб и ниволумаб вводят внутривенно в течение 30 минут. Сначала вводят ниволумаб с 30-минутным перерывом между двумя инфузиями, с последующим введением кабирализумаба.

После введения кабирализумаба и ниволумаба.

Определение жизненно важных показателей после введения дозы (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха) в следующие моменты времени после завершения в/в инфузии:

через 5 и 15 минут после введения ниволумаба

через 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час после введения дозы кабирализумаба

через 15 минут ( $\pm 5$  минут) после введения дозы кабирализумаба:

Забор крови для анализа сыворотки (для анализов, описанных в приложении D) со следующими исключениями:

РК кабирализумаба только для цикла 8

#### 4.2.3.8 Визит завершения/досрочного прекращения лечения.

Пациенты возвращаются в центр исследования примерно через 28 ( $\pm 7$ ) дней после последней инфузии кабирилизумаба и ниволумаба или в случае досрочного прекращения пациентом участия в исследовании.

Выполняют следующие оценки.

Физикальный осмотр, включая вес.

Жизненно важные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура в положении лежа на спине после 5-минутного отдыха; пульсовая оксиметрия в покое и после физической нагрузки).

Оценка общего состояния по шкале ECOG.

Лабораторные исследования по клинической безопасности (как описано в приложении В, примечание h).

ЭКГ в 12 отведениях.

Рентгенологическая визуализация: КТ/МРТ сканирование не нужно повторять, если оно выполнено в течение 8 недель до визита завершения/раннего прекращения лечения или если ранее было определено прогрессирование опухоли.

Сывороточный тест на беременность ( $\beta$ -hCG).

Необязательное взятие образца биопсии у пациентов, у которых имеется прогрессирование (для анализов, описанных в приложении D).

Забор крови для:

анализа сыворотки (для анализов, описанных в Приложении D)

анализа цельной крови (только для оценки уровня  $CD14^+/CD16^+$  моноцитов)

Регистрация АЕ, если применимо

Анализ сопутствующих препаратов

#### 4.2.4 Последующее наблюдение и последующее наблюдение за выживаемостью всех пациентов.

После визита отмены лечения, следует отслеживать каждое текущее АЕ до его разрешения до исходного уровня, явление оценивается исследователем как стабильное, если пациент выпадает из последующего наблюдения, отзывает соглашение или когда было установлено, что исследуемое лечение не является причиной АЕ.

Наличие SAE регистрируют в течение 100 дней после введения последней дозы исследуемого препарата или до разрешения SAE. После этого регистрируют только SAE, определенные исследователем как связанные с исследуемым лечением.

Кроме того, через 100 дней после введения последней дозы берут образец сыворотки для анализа РК кабирилизумаба, ADA кабирилизумаба и ADA ниволумаба.

Пациенты, в отношении которых исследуемое лечение было отменено по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, продолжают проходить процедуры по оценке опухоли примерно каждые 8 недель ( $\pm 2$  недели) после визита отмены исследуемого лечения до тех пор, пока прогрессирует заболевание.

После визита отмены лечения всем пациентам (независимо от причины прекращения лечения) назначается противораковая терапия, и каждые 3 месяца они наблюдаются для оценки выживаемости, вплоть до смертельного исхода, выпадения из последующего наблюдения, отзыва соглашения или окончания исследования спонсором.

Для пациентов, которые отозвали свое соглашение на участие в исследовании, но согласились участвовать в последующем наблюдении для оценки выживаемости, каждые 3 месяца собирают информацию только о выживаемости.

### 4.3 Оценка исследований.

#### 4.3.1 Оценка безопасности.

Во время включения в исследование получают историю болезни для регистрации релевантных первопричин заболевания. Начальное обследование должно включать измерения веса, роста, оценку общего состояния по шкале ECOG (приложение G), ЭКГ, артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), температуру и насыщение кислородом, измеренное с помощью пульсоксиметрии в состоянии покоя (также контроль количества дополнительного кислорода, если применимо) в течение 28 дней до приема первой дозы.

Оценку безопасности, включая гематологию сыворотки, химию, ECOG, вес и другие оценки, включая ЭКГ (если имеются клинические показания) проводят как часть стандартного лечения во время каждого визита перед введением дозы, как указано в Приложениях А, В и С. Пациента также наблюдают на наличие любых связанных с инфузией АЕ во время дозирования и соответственно продолжают наблюдать после окончания лечения в соответствии с рекомендациями согласно протоколу. Премедикацию, включающую стероиды, антигистаминные препараты или другие виды лечения выполняют в соответствии с протоколом перед будущим дозированием, если у пациента появляются реакции на инфузию.

Любой пациент, который получил исследуемый препарат, проходит оценку на безопасность. Оцен-

ка токсичности проводится непрерывно во время фазы лечения и во время последующих визитов отдельно по каждому пациенту. Как только пациенты достигают фазы последующего наблюдения для оценки выживаемости, оценка состояния здоровья пациента может проводиться посредством телефонных звонков/переписки по электронной почте, которые регистрируются.

АЕ и данные лабораторных анализов классифицируют в соответствии с NCI CTCAE v4.03.

Насыщение кислородом с помощью пульсоксиметрии в состоянии покоя (также контроль количества дополнительного кислорода, если применимо) следует оценивать при каждом визите во время исследования перед введением дозы. Если у пациента наблюдаются изменения в показаниях пульсоксиметрии или другие дыхательные признаки (гипоксия, лихорадка) или симптомы (например, одышка, кашель, лихорадка), соответствующие возможным легочным АЕ, следует немедленно провести оценку состояния пациента, чтобы исключить легочную токсичность, в соответствии с таблицей предупреждения развития подозреваемой легочной токсичности в приложении E.

Физикальный осмотр должен проводиться в соответствии с клиническими показаниями. Если есть какие-либо новые или ухудшающиеся клинически значимые изменения с момента последнего обследования, следует зарегистрировать эти изменения на соответствующей странице для нетяжелых АЕ или SAE.

Дополнительные меры, включая меры, не требующие проведения лабораторных анализов, должны проводиться в соответствии с клиническими показаниями или в соответствии с местными правилами. Лабораторную токсичность (например, увеличение уровней ферментов печени, которые как предполагается, вызваны введением препарата) контролируют в течение последующей фазы путем проведения местных/локальных лабораторных анализов до тех пор, пока все случаи токсичности, вызванные исследуемым препаратом, не разрешатся, не вернутся к исходному уровню или не будут признаны стабильными.

Некоторые из оценок, упомянутых в этом разделе, можно не учитывать как данные в CRF. Они предназначены для использования лечащим врачом в качестве контроля безопасности. Дополнительное тестирование или оценки могут проводиться по мере необходимости или в соответствии с требованиями институциональных или местных норм.

#### 4.3.2 Оценка эффективности.

##### 4.3.2.1 Основные параметры эффективности.

Основным параметром эффективности является объективная частота ответа (ORR; количество пациентов с подтвержденным ответом, CR или PR, деленное на общее количество пациентов с поддающимся измерению заболеванием на момент включения в исследование). Состояние реакции опухоли оценивают с помощью RECIST v1.1, приложение F). По усмотрению спонсора может быть запрошен независимый анализ оценки опухоли.

##### 4.3.2.2 Дополнительные параметры оценки эффективности.

Дополнительные параметры оценки эффективности могут включать следующее: общее выживание (OS, 1-летнее OS и медианное OS), выживание без прогрессирования (PFS) и продолжительность ответа (DOR) у пациентов с подтвержденными ответами в соответствии с RECIST v1.1.

КТ/МРТ (грудная клетка, брюшная полость, таз и мозг) выполняют при скрининге, во время лечения и в конце исследования/досрочного завершения исследования в соответствии с протоколом. Измерения опухолевой массы следует анализировать и регистрировать после каждого измерения.

##### 4.3.2.3 Биопсия опухоли.

Биопсию в месте локализации первичной опухоли берут во время скрининга, а также через 29 дней после лечения (до цикла 3, день 1) у всех пациентов на фазе 1a и у 10 пациентов на когорту на фазе 1b. У пациентов фазы 1a исследования также берут биопсию после лечения после подтверждения прогрессирования опухоли. Эта биопсия после прогрессирования является необязательной для пациентов фазы 1b. Биопсию оценивают на лейкоциты, связанные с опухолью, пролиферацию опухоли и маркеры гибели клеток.

#### 4.3.3 Фармакокинетическая оценка.

Образцы крови для оценки РК кабирализумаба и ниволумаба берут у всех пациентов (фаз 1a и 1b).

Образцы крови берут для измерения концентрации кабирализумаба в сыворотке во время цикла 1 в дни 1, 2, 4 и 8. Образцы крови берут как до, так и в конце инфузии в цикле 2. Кроме того, образцы крови собирают в конце инфузии в цикле 8 и перед инфузией в циклах 3, 5, 9, 13 и 21. Также берут образец крови для РК анализа через 100 дней после введения последней дозы и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения.

У пациентов, включенных в исследование эскалации дозы фазы 1a и фазы 1b, берут кровь для измерения концентрации ниволумаба в сыворотке как до инфузии, так и в конце инфузии в цикле 1. Кроме того, образцы крови берут до инфузии в циклах 2, 3, 5, 9, 13 и 21. Также берут образец крови для РК анализа через 100 дней после введения последней дозы и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения.

Стандартные параметры РК определяют на основании данных зависимости концентрации кабирализумаба в сыворотке от времени, по обстоятельствам. Оценивают потенциальные фармакокинетические лекарственные взаимодействия между кабирализумабом и ниволумабом.

##### 4.3.3.1 Сбор и обработка фармакокинетических данных.

Образцы крови собирают и обрабатывают для анализа сыворотки в соответствии с инструкциями, приведенными в отдельном лабораторном руководстве.

#### 4.3.3.2 Фармакокинетический анализ образцов.

Концентрацию кабирализумаба в сыворотке определяют с помощью подтвержденного метода ELISA. Концентрацию ниволумаба в сыворотке определяют с помощью подтвержденного метода ECLA.

#### 4.3.4 Оценка иммуногенности.

Образцы крови берут перед инфузией в циклах 1, 2, 3, 5, 13 и 21, через 100 дней после введения последней дозы и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения для измерения ADA для кабирализумаба и ниволумаба. ADA для кабирализумаба в сыворотке измеряют с помощью подтвержденного связывающего анализа ECLA, который основан на технологии Meso Scale Discovery (MSD). ADA для ниволумаба в сыворотке измеряют с помощью подтвержденного метода ECLA.

#### 4.3.5 Оценка биомаркеров.

Разнообразные факторы, по которым можно потенциально предсказать клинический ответ на комбинацию кабирализумаба и ниволумаба, исследуют во всех образцах периферической крови и во всех образцах опухолей, взятых у пациентов до и во время лечения. Данные этих исследований оценивают на предмет связи с данными, касающимися ответа и/или данными по безопасности (AE). Кроме того, анализ маркеров между группами лечения дает необходимые данные для идентификации и достоверности предсказательной и прогностической ценности биомаркеров. Полные инструкции по сбору, обработке, подготовке и отправке всех перечисленных в настоящем описании образцов предоставлены в руководстве по биомаркерам.

##### 4.3.5.1 Образцы опухолевой ткани.

Образцы опухолевой ткани в виде залитого парафином блока или неокрашенных предметных стекол предоставляют для централизованной оценки ИНС. Эти образцы биопсии должны представлять собой эксцизионную биопсию, биопсию, полученную с помощью пункционной или толстой иглы, поскольку аспираты, полученные с помощью тонкой иглы, или другие цитологические образцы являются недостаточными для последующих исследований биомаркеров. Образцы тканей собирают для оценки влияния исследуемых препаратов на микроокружение опухоли. Эти образцы также могут быть использованы для секвенирования генов для определения влияния исследуемых препаратов на генные последовательности, а также для идентификации профиля экспрессии генов, связанных с устойчивостью к ответу. Эти анализы могут помочь предсказать будущую реакцию на лечение. Краткое описание анализов, которые должны быть выполнены, дано в приложении D.

Образцы биопсии опухоли получают до лечения, а также после лечения для оценки иммунных инфильтратов и экспрессии выбранных опухолевых маркеров. Опухолевая ткань, полученная из этих образцов, должна быть соответствующим образом разделена для получения свежемороженой пробы, которая будет использоваться для анализа экспрессии генов, и фиксированной формалином пробы, которая будет использоваться для ИНС.

Окрашенные срезы тканей отправляют в центральную лабораторию для оценки патологом и оценки на положительный результат по PD-L1.

Образцы могут быть оценены на экспрессию иммунных или связанных с заболеванием генов, РНК и/или белков, а также на наличие популяций иммунных клеток с помощью различных методов, включая, без ограничения, ИНС, количественную ПЦР с обратной транскриптазой (qRT-PCR), детектирование генетических мутаций и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH). В настоящее время происходит оценка других методов экспрессии опухолевых биомаркеров.

##### 4.3.5.2 Сыворотка.

Образцы крови для анализов сывороточных биомаркеров берут в моменты времени, указанные в графике выполнения анализов (приложения A, B и C). Образцы крови обрабатывают для получения сыворотки и затем хранят в замороженном виде до момента использования. В дополнение к указанным выше анализам PK и ADA образцы сыворотки анализируют для определения влияния PD исследуемых препаратов на концентрации цитокинов и лигандов CSF1R. Образцы могут быть оценены с помощью ELISA, Seromics и/или других соответствующих методов мультиплексного анализа белков. Анализ сывороточных маркеров также может помочь установить профиль экспрессии биомаркера, по которому можно предсказать полезное воздействие или которое может коррелировать с эффективностью, которую можно использовать в качестве информации и в будущих исследованиях. Сроки сбора образцов перечислены в приложении C, а анализ, который необходимо выполнить, описан в приложении D.

##### 4.3.5.3 Цельная кровь для оценки одиночного нуклеотидного полиморфизма (SNP).

Образцы цельной крови для диагностической фармакогенетической оценки берут у всех пациентов и помещают на хранение в замороженном состоянии до момента проведения анализа. Геномную ДНК выделяют и затем оценивают на наличие одиночных нуклеотидных полиморфизмов и других генетических изменений в генах-кандидатах, которые могут влиять на предрасположенность пациентов к получению клинической пользы или AE. Эти данные также можно использовать в корреляционном анализе, направленном на выявление генотипических ассоциаций с клинически значимыми биомаркерами, выявленными с помощью других методов, описанных в этом разделе.

#### 4.3.5.4 Проточная цитометрия.

Образцы, полученные до лечения и после лечения, анализируют с помощью проточной цитометрии для изучения влияния кабирализумаба и ниволумаба на различные подмножества иммунных клеток периферической крови. Образцы цельной крови оценивают для подтверждения прогнозируемого PD эффекта кабирализумаба на уменьшение уровня CD16<sup>+</sup> моноцитов. Образцы РВМС анализируют для определения, влияет ли блокада PD-1 в комбинации с нацеливанием CSF1R на активацию и функцию Т-клеток в периферической крови. Образцы РВМС могут быть оценены по уровням супрессорных миелоидных клеток и по фенотипу моноцитов. Сроки сбора образцов перечислены в приложении С, а анализ, который необходимо выполнить, описан в приложении D.

#### 4.3.5.5 Определение профиля экспрессии генов.

Изменения в паттерне экспрессии генов в образцах опухоли оценивают с помощью РНК-секвенирования и кПЦР, уделяя особое внимание сигнальным путям, задействованным в системе иммунной защиты. Все собранные образцы хранят, и они могут быть использованы для последующих исследований, связанных с иммунным ответом опухоли.

#### 5. Статистические аспекты.

Все анализы являются описательными и могут быть представлены по группам доз и, по мере необходимости, в целом. Данные, собранные в этом исследовании, могут быть представлены в виде сводных таблиц и списков данных пациентов. Непрерывные переменные могут быть суммированы с помощью описательной статистики, в частности, в виде среднего значения, медианы, стандартного отклонения, минимума и максимума. Категориальные переменные могут быть суммированы по частотам и процентам.

#### 5.1 Определение размера образца.

Приблизительно 30 пациентов могут быть включены для участия на фазе 1a (эскалация дозы); предполагается, что от 3 до 6 пациентов пройдут лечение в каждой когорте эскалации дозы в соответствии с алгоритмом, представленным на фиг. 6. В табл. 5 суммирована вероятность эскалации дозы в когорте следующей дозы для различных истинных показателей DLT.

Таблица 5

Вероятность эскалации дозы и дозолимитирующей токсичности

	Истинный показатель DLT				
	1%	5%	10%	30%	50%
Вероятность эскалации дозы	0.999	0.973	0.906	0.494	0.172

Объективный показатель ответов является основной переменной эффективности на фазе 1b исследования. Когда количество пациентов составляет примерно 30 по каждому типу заболевания, половина 95% доверительного интервала для соответствующего показателя ответа будет находиться в пределах 18%.

#### 5.2 Популяции для анализов.

Вся зарегистрированная популяция: все пациенты, которые подписали ICF и зарегистрированы в IXRS.

Безопасность популяции: все пациенты, которые получают по меньшей мере одну дозу кабирализумаба и/или ниволумаба.

РК популяция: все пациенты, которые получают по меньшей мере одну дозу кабирализумаба и имеют доступные данные по концентрации в сыворотке, которые можно оценить для определения профиля РК. У всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу ниволумаба, определяют пиковый и минимальный профиль РК.

Пациенты с биомаркерами: все пациенты, которые получают по меньшей мере одну дозу кабирализумаба и/или ниволумаба и имеют доступные данные по биомаркеру.

Пациенты с иммуногенностью: все пациенты, которые получают по меньшей мере одну дозу кабирализумаба и/или ниволумаба и имеют доступные данные по ADA.

#### 5.3 Конечные точки.

##### 5.3.1 Конечные точки фазы 1a.

##### 5.3.1.1 Первичные.

Безопасность.

Частота возникновения АЕ степени 3 и 4 и выявленных при клинических и лабораторных исследованиях отклонений от нормы, определенных как DLT.

Частота возникновения АЕ, выявленных при клинических и лабораторных исследованиях отклонений от нормы и нарушений ЭКГ.

##### 5.3.1.2 Вторичные.

Фармакокинетические.

Следующие РК параметры получают на основе данных зависимости концентрации кабирализумаба от времени, когда это уместно и применимо. Также могут быть вычислены другие параметры, такие как зависимость от дозы и коэффициент накопления. Потенциальное фармакокинетическое взаимодействие между лекарственными веществами, кабирализумабом и ниволумабом, оценивают соответствующим образом.

Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени (AUC).



Максимальная концентрация в сыворотке ( $C_{max}$ ).

Минимальная концентрация в сыворотке ( $C_{min}$ ).

Объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ).

Профиль РК пиковой и минимальной концентрации получают из данных по концентрации ниволумаба в сыворотке, когда это уместно и применимо.

Иммуногенность.

Иммуногенность, определяемую как иммунный ответ на воздействие кабирализумаба или ниволумаба, оценивают путем измерения общего количества антител к кабирализумабу и общего количества антител к ниволумабу у всех пациентов. Тест на иммуногенность состоит из скрининга, подтверждения и титрования как кабирализумаба, так и ниволумаба.

Фармакодинамические биомаркеры.

Изменения в подгруппах моноцитов цельной крови, определенные с помощью проточной цитометрии.

Изменения уровней цитокинов по результатам мультиплексного анализа.

Уровни экспрессии биомаркеров в образцах биопсии опухоли, измеренные с помощью ИНС.

#### 5.3.1.3 Поисквые.

Фармакодинамические биомаркеры.

Изменения уровня выбранных маркеров в сыворотке.

Изменения в периферической крови уровней Т-клеток и других фенотипов лейкоцитов, определенные с помощью проточной цитометрии.

Уровни MDSC в периферической крови, определенные с помощью проточной цитометрии.

Изменения экспрессии генов в цельной крови или РВМС.

#### 5.3.2 Конечные точки фазы 1b.

##### 5.3.2.1 Первичные.

Эффективность.

Частоту объективного ответа (ORR) определяют как общее количество пациентов с подтвержденными ответами, либо CR либо PR, деленное на общее количество пациентов, оцениваемых на наличие ответа.

Безопасность.

Частота возникновения АЕ, SAE, выявленных при клинических и лабораторных исследованиях отклонений от нормы и нарушений ЭКГ.

Частота отмены лечения, модификаций, прерываний из-за неблагоприятных событий.

АЕ степени 3 и 4 и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях.

##### 5.3.2.2 Вторичные.

Фармакокинетические.

Следующие РК параметры получают на основе данных зависимости концентрации кабирализумаба от времени, когда это уместно и применимо. Также могут быть вычислены другие параметры, такие как зависимость от дозы и коэффициент накопления. Потенциальное фармакокинетическое взаимодействие между лекарственными веществами, кабирализумабом и ниволумабом, оценивают соответствующим образом.

Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени (AUC).

Максимальная концентрация в сыворотке ( $C_{max}$ ).

Минимальная концентрация в сыворотке ( $C_{min}$ ).

Объем распределения в равновесном состоянии ( $V_{ss}$ ).

Профиль РК пиковой и минимальной концентрации получают из данных по концентрации ниволумаба в сыворотке, когда это уместно и применимо.

Иммуногенность.

Иммуногенность, определяемую как иммунный ответ на воздействие кабирализумаба или ниволумаба, оценивают путем измерения общего количества антител к кабирализумабу и общего количества антител к ниволумабу у всех пациентов. Тест на иммуногенность состоит из скрининга, подтверждения и титрования как кабирализумаба, так и ниволумаба.

Фармакодинамические биомаркеры.

Изменения в подгруппах моноцитов цельной крови, определенные с помощью проточной цитометрии.

Изменения уровней цитокинов по результатам мультиплексного анализа.

Уровни экспрессии биомаркеров в образцах биопсии опухоли, измеренные с помощью ИНС

Эффективность.

Общая выживаемость (OS) определяют как время между введением первой дозы исследуемого препарата и смертью.

Годовая OS.

Медианная OS.

Продолжительность ответа (DOR) определяют как время от ответа (CR или PR) до начала PD, которое впоследствии подтверждают.

Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяют для каждого пациента как время от введе-

ния первой дозы до первого наблюдения прогрессирования заболевания или смерти по любой причине.

#### 5.3.2.3 Поисковые.

Фармакодинамические биомаркеры.

Изменения уровня выбранных маркеров в сыворотке.

Изменения в периферической крови уровней Т-клеток и других фенотипов лейкоцитов, определенные с помощью проточной цитометрии.

Уровни MDSC в периферической крови, определенные с помощью проточной цитометрии.

Изменения экспрессии генов в цельной крови или РВМС.

#### 5.4 Анализы.

5.4.1 Демографические характеристики и исходные (на момент включения в исследование) характеристики.

Демографические данные, история болезни, другие исходные характеристики, сопутствующее заболевание и сопутствующее лечение суммируют по когортам и в целом. Для определения соответствия критериям проведения исследования предоставлены соответствующие таблицы и списки. Они включают оценку отклонений от протокола, учет исследуемого препарата и другие данные, которые могут повлиять на общий ход исследования.

#### 5.4.2 Анализ эффективности.

По каждому типу заболевания суммируют ответ на лечение по ORR, которая определяется как отношение количества пациентов, которые достигают объективного ответа, на количество зарегистрированных пациентов. Для частоты ответа вычисляют точный доверительный интервал. Общую выживаемость, выживаемость в течение 1 года и медианную выживаемость оценивают по методу Каплана-Мейера. Также представляют соответствующий доверительный интервал.

#### 5.4.3 Анализ безопасности.

Анализ безопасности выполняют для пациентов, включенных в популяцию безопасности. АЕ, данные клинической лабораторной диагностики, основные показатели жизнедеятельности, общее состояния ECOG, вес и ЭКГ сводят в таблицу и обобщают.

АЕ суммируют в целом и отдельно по SAE, АЕ, приводящих к отмене, АЕ, приводящих к смерти, и АЕ степени 3 или выше согласно NCI-CTCAE версии 4.03.

Вес и показатели жизненно важных функций обобщают с помощью дескриптивных методов (п, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум). Общее состояние по шкале ECOG суммируют по категориям и при помощи дескриптивных методов.

Для данных лабораторных анализов по когортам и в целом строят таблицы динамики показателей, отображающие количество пациентов и проценты, классифицированные по показателям на момент включения в исследование и максимальному показателю во время лечения. Заметное изменение в результатах лабораторных анализов определяют как переход от исходного уровня 0 на уровень 3 (негематологический) или 4 (гематологический) во время лечения или переход от исходного уровня 1 на уровень 4 во время лечения. Количество и процент пациентов с заметными изменениями в результатах лабораторных анализов сводят в таблицу по когортам и в целом.

#### 5.4.4 Фармакокинетические анализы.

Индивидуальные и средние концентрации кабирализумаба и ниволумаба в сыворотке в зависимости от времени наносят на график в зависимости от уровня дозы. Сводные статистические данные представляют в виде таблицы с данными по концентрации в сыворотке в зависимости от времени и оцениваемыми PK параметрами кабирализумаба, в зависимости от ситуации. Оценивают потенциальное PK взаимодействие между лекарственными веществами, кабирализумабом и ниволумабом.

Для кабирализумаба оценивают параметры PK, включая  $C_{max}$ , AUC,  $C_{trough}$ ,

CL и  $V_{ss}$ . Другие параметры PK, а также изменчивость, наблюдаемую в этих параметров среди пациентов, накопление кабирализумаба и пропорциональность доз оценивают при наличии данных. Данные PK (кабирализумаба и/или ниволумаба), собранные в этом исследовании, можно использовать в комбинации с другими исследованиями для моделирования связи воздействие-ответ или PK популяции, которые являются частью отдельного отчета.

#### 5.4.5 Иммуногенность.

Предоставляется список всех доступных данных по иммуногенности как для кабирализумаба, так и для ниволумаба. Кроме того, по каждому уровню дозы предоставляется список данных по иммуногенности для тех пациентов, у которых имеется хотя бы один положительный показатель ADA в любой момент времени. По каждой дозе предоставляется частота пациентов с по меньшей мере одним положительным показателем ADA и частота пациентов, у которых появились ADA после отрицательной оценки на момент включения в исследование. Для изучения потенциальной связи между иммуногенностью и безопасностью, могут быть изучены частота и тип АЕ, представляющих особый интерес, на основе общего статуса иммуногенности. Можно исследовать связи между концентрациями кабирализумаба или ниволумаба до введения дозы и соответствующими оценками ADA.

#### 5.4.6 Анализ биомаркеров.

Для оценки PD эффектов кабирализумаба и ниволумаба на различные диагностические биомаркеры

(такие как растворимые факторы, подмножества иммунных клеток периферической крови и другие маркеры, оцененные при помощи ИНС), предоставляют сводную статистику по этим маркерам и их изменениям (или выраженным в процентах изменениям) относительно исходных данных в виде таблиц времени визита и дозирования. Кроме того, строят график зависимости показателей для диагностических биомаркеров от времени путем суммирования графиков или графиков по отдельным пациентам в зависимости времени. Характер изменения этих значений биомаркеров в зависимости от времени и то, как он различается в зависимости от уровня дозы, могут быть дополнительно исследованы с помощью соответствующего моделирования, например, с помощью линейных моделей смешанных эффектов.

Возможные ассоциации значений биомаркеров с мерами клинической эффективности, включая OS, изучают на основе доступности данных. Для дальнейшего изучения таких ассоциаций могут быть использованы, такие методы, как, без ограничения, логистическая регрессия.

Если во время закрытия базы данных для первичной и вторичной конечных точек данные биомаркера, относящиеся к целям исследования, недоступны, эти результаты анализа биомаркера могут быть не включены в CSR, а представлены отдельно.

Экспрессия выбранного сывороточного маркера:

Анализ экспрессии носит описательный характер и предназначен для изучения распределения экспрессии и оценки потенциальных связей между экспрессией и показателями эффективности. При выявлении признаков значимой ассоциации в будущей работе будет выполнена оценка экспрессии в качестве прогностического биомаркера, включая выбор оптимального порога экспрессии для классификации пациентов как положительных или отрицательных. Выбор порога и проверка достоверности будут проведены по всем исследованиям и опубликованы не только по отдельным CSR. Кроме того, анализы, подробно описанные ниже, могут быть опубликованы не только по отдельным CSR для обеспечения целостности любых потенциальных анализов по оценке достоверности с использованием данных этого исследования. Выполняют следующие анализы: писк данных по выбранным биомаркерам.

Краткое описание метода получения и характеристика образцов опухоли Сводная статистика экспрессии по отдельным подгруппам и в целом Блочная диаграмма экспрессии по группам лечения и в целом Кривые OS для каждой группы лечения оценивают с помощью множительной оценки Каплана-Мейера (KM) для каждой подгруппы квартиля уровня экспрессии и для подгруппы пациентов с неизвестным или неопределенным результатом ИНС. Квартили уровня экспрессии определяют на основе общей численности популяции. Двусторонние 95% доверительные интервалы для медианного OS вычисляют по методу Брукмейера-Кроули.

Определенные исследователем кривые PFS для каждой группы лечения оценивают с помощью множительной оценки KM для каждой подгруппы квартиля уровня экспрессии и для подгруппы пациентов с неизвестным или неопределенным результатом ИНС. Квартили уровня экспрессии определяют на основе общей численности популяции. Двусторонние 95% доверительные интервалы для медианного значения PFS вычисляют по методу Брукмейера-Кроули.

Определенные исследователем ORR рассчитывают для каждой группы лечения вместе с точными 95% CI с помощью метода Клоппера-Пирсона для каждой подгруппы квартиля уровня экспрессии и для подгруппы пациентов с неизвестным или неопределенным результатом уровня экспрессии. Квартили уровня экспрессии определяют на основе общей численности популяции. Рассчитывают соответствующие коэффициенты и 95% CI.

Графики зависимости экспрессии от статуса ответа по группам лечения.

Кумулятивную кривую распределения экспрессии в зависимости от процентиля популяции по группам лечения и в целом.

Каскадные диаграммы экспрессии по каждому индивидууму по группам лечения.

Форест-диаграмму OS и отношение рисков PFS с 95% CI для каждой подгруппы квартиля уровня экспрессии и для подгруппы пациентов с неизвестным или неопределенным результатом ИНС. Квартили уровня экспрессии определяют на основе общей численности популяции.

### 5.5 Промежуточный анализ.

Планируется провести неформальный промежуточный анализ.

Спонсор (и/или назначенное им лицо) и исследователь(и) выполняют анализ данных по безопасности для когорты по каждой дозе до эскалации или деэскалации дозы. Кроме того, промежуточный обзор данных можно выполнять несколько раз до завершения исследования, что облегчит принятие программных решений и послужит основанием для презентаций или публикаций.

<b>Термин</b>	<b>Определение</b>
ACTH	Адренкортикотропный гормон
ADA	Антитело к лекарственному средству
AE	Нежелательное явление
ALT	Аланинаминотрансфераза
ANA	Антинуклеарное антитело
ANC	Абсолютное число нейтрофилов
AST	Аспартатаминотрансфераза
AT	Аминотрансферазы
AUC	Площадь под кривой концентрация-время
AUC(INF)	Площадь под кривой концентрация-время от нулевой временной точки, экстраполированной до бесконечности
$\beta$ -HCG	Бета-человеческий хорионический гонадотропин
BD	Два раза в сутки, дважды в сутки
BMI	Индекс массы тела
BMS	Бристол-Майерс Сквибб
BP	Кровяное давление
BTLA	В- и Т-лимфоцитарный аттенюатор
BUN	Азот мочевины в крови
$^{\circ}$ C	Градусы Цельсия
CBC	Общий анализ крови
CD	Кластер дифференцировки
CFR	Свод федеральных нормативных актов
CHO	Яичник китайского хомячка
CI	Доверительный интервал
CK	Креатинкиназа
CL	Клиренс
$C_{max}$ , CMAX	Максимальная наблюдаемая концентрация
$C_{min}$ , CMIN	Минимальная наблюдаемая концентрация
CMV	Цитомегаловирус
CNS	Центральная нервная система
CR	Полный ответ
CRC	Колоректальный рак
CRF	Карточка участника клинического исследования, может быть в бумажном или электронном виде
CRO	Контрактная исследовательская организация
CRP	С-реактивный белок
CSF1	Колониестимулирующий фактор 1
CSF1R	Рецептор колониестимулирующего фактора 1
CSR	Отчет о клиническом исследовании
KT (CT)	Компьютерная томография
CTA	Соглашение о проведении клинических исследований

CTCAE v4.03	Общие терминологические критерии нежелательных явлений, версия 4.03
CTLA-4	Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4
C <sub>trough</sub>	Минимальная наблюдаемая концентрация в плазме
CTX	С-терминальные сшитые пептиды коллагена
CV	Коэффициент вариаций
DC	Дендритная клетка
DEHP	Ди-(2-этилгексил)фталат
DILI	Медикаментозное поражение печени
DLT	Дозолимитирующая токсичность
dL	Децилитр
DMARD	Модифицирующее заболевание противоревматическое лекарственное средство
DNA	Дезоксирибонуклеиновая кислота
DOR	Длительность ответа
EC <sub>50</sub>	Полумаксимальная эффективная концентрация
ECG	Электрокардиограмма
ECLA	Электрохемилюминисцентный анализ
ECM	Внеклеточный матрикс
ECOG	Восточная объединенная группа онкологов
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
EDC	Электронная система сбора данных
e.g.	например
ELISA	Твердофазный иммуноферментный анализ
ePPND	Усиленное пре- и постнатальное развитие
ESR	Скорость оседания эритроцитов
°F	Градус Фаренгейта
FACS	Клеточный сортер с возбуждением флуоресценции
Fc	Кристаллизующийся фрагмент
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов
FFPE	Фиксированный формалином и залитый парафином
FISH	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
FivePrime	Файв Прайм Терапьютикс Инк. (Five Prime Therapeutics, Inc.)
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
g	Грамм
GBM	Мультиформная глиобластома
GCP	Надлежащая клиническая практика
GI	Желудочно-кишечный
h	Час
HBcAg	Коровый антиген вируса гепатита В
HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	Вирус гепатита В
HCV	Вирус гепатита С
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HR	Частота сердечных сокращений
HRP	Пероксидаза хрена
HRT	Заместительная гормональная терапия
IB	Брошюра исследователя
IC <sub>50</sub>	Концентрация полумаксимального ингибирования
ICD	Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ICF	Форма информированного соглашения
ICH	Международная конференция по гармонизации
ICOS	Индукцируемый костимулятор
ID	Инфекционное заболевание
i.e.	т.е. (то есть)
IEC	Независимый этический комитет
IFN	Интерферон
IgG	Иммуноглобулин G
IHC	Иммуногистохимия
IL	Интерлейкин
IM	Внутримышечный
IMP	Исследуемый препарат
IND	Исследуемый новый препарат
INR	Международный коэффициент нормализации
I-O	Иммуноонкология
iгAE	Иммуноопосредованное нежелательное явление
IRB	Экспертный совет организации
ITIM	Иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив
ITSM	Иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина мотив переключатель
IU	Международная единица
в/в (IV)	Внутривенный
IXRS	Интерактивная система, позволяющая доступ путем телефонного звонка и через Интернет (Integrated voice and web response system)
kg	Килограмм
KM	Каплан-Мейер
LAG-3	Ген активации лимфоцитов 3
LDH	Лактатдегидрогеназа
LFT	Функциональная проба печени
LLOQ	Нижний предел количественного определения
MABEL	Минимальный ожидаемый уровень биологического эффекта
mCRPC	Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы
MDSC	Супрессорная клетка миелоидного происхождения
mg	Миллиграмм
min	Минута
μL	Микролитр
mL	Миллилитр
MLR	Реакция смешанной культуры лимфоцитов
μM	Микрометр
mM	Миллимолярный
mm <sup>3</sup>	Кубический миллиметр
mmHg	Миллиметр ртутного столба
MPT (MRI)	Магнитно-резонансная томография
MSD	Мезомасштабное открытие
MSS	Микросателлитно-стабильный
MTD	Максимальная переносимая доза
N	Количество пациентов или наблюдений
NCA	Некомпартментный анализ
NCI	Национальный институт рака
ng	Нанограмм

NOAEL	Уровень отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов
NSCLC	Немелкоклеточный рак легкого
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
NSAID	Нестероидное противовоспалительное средство
ORR	Частота объективных ответов
OS	Общая выживаемость
PBMC	Мононуклеарная клетка периферической крови
PD	Фармакодинамика
PD-1	Белок 1 запрограммированной смерти клетки
PDAC	Аденокарцинома протоков поджелудочной железы
PD-L1	Лиганд 1 запрограммированной смерти клетки
PD-L2	Лиганд 2 запрограммированной смерти клетки
PFS	Выживаемость без прогрессирования
PK	Фармакокинетика
PO	Перорально; внутрь
PPK	Фармакокинетика популяции
PR	Частичный ответ
PT	Протромбиновое время
PTT (aPTT)	Частичное тромбопластиновое время
PVC	Поливинилхлорид
q2w	Каждые две недели
qPCR	Количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени
qRT-PCR	Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой
QTcF	Коррекция по формуле Фридеричи для интервала QT
RBC	Красная кровяная клетка, эритроцит
RCC	Почечно-клеточная карцинома
RD	Рекомендуемая доза
RECIST v1.1	Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1
RNA	Рибонуклеиновая кислота
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SCCHN	Плоскоклеточный рак головы и шеи
SD	Стабильное заболевание
SkTnI	Скелетный тропонин
SOP	Стандартная операционная процедура
T <sub>3</sub>	Трийодотиронин
T <sub>4</sub>	Тироксин
TAM	Опухоль-ассоциированный макрофаг
TB	Туберкулез
TCR	Т-клеточный рецептор
TIL	Опухоль-инфильтрующие лимфоциты
T <sub>max</sub> , TMAX	Время достижения максимально наблюдаемой концентрации
TNF	Фактор некроза опухоли
Trap5b	Устойчивая к тартрату кислая фосфатаза 5b
ULN	Верхняя граница нормы
USP	Фармакопея Соединенных Штатов
V <sub>ss</sub>	Объем распределения в равновесном состоянии
V <sub>z</sub>	Объем распределения в терминальной фазе (если в/в и если мультиэкспоненциальный распад)
WBC	Белые кровяные клетки
WHO	Всемирная организация здравоохранения
WOCBP	Женщины детородного возраста

## Список цитированной литературы.

- Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med.* 2003; 198(1):63-9.
- Blazar BR, Carreno BM, Panoskaltsis-Mortari A, Carter L, Iwai Y, Yagita H, et al. Blockade of programmed death-1 engagement accelerates graft-versus-host disease lethality by an IFN- $\alpha$ -dependent mechanism. *J Immunol.* 2003; 171:1272-7.
- Carter LL, Fouser LA, Jussif J, Fitz L, Deng B, Wood CR, et al. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol.* 2002; 32(3):634-43.
- Cassier P, Gomez-Roca C, Italiano A, Cannarile M, Ries C, Brillouet A, et al. Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol suppl.* 2014; 32:5 abstract 10504.
- Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004; 173:945-54.
- Dai X, Ryan G, Hapel A, Dominguez M, Russell R, Kapp S, et al. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects., *Blood.* 2002; 99:111-20.
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002; 3:991-8.
- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD 1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000; 192(7):1027-34.
- Gabbay MB, Thomas J, Gibbs A, Hold P. A randomized crossover trial of the impact of additional spermicide on condom failure rates. *Sex Transm Dis.* 2008; 35:862-8.
- Greenwald RJ, Freeman GH, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2004; 23:515-48.
- Habicht A, Dada S, Jurewicz M, Fife BT, Yagita H, Azuma M, et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. *J Immunol.* 2007; 179:5211-9.
- Hamilton J, Achuthan A. Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease. *Trends in Immunology,* 2013; 34:81-89.
- Kaufmann DE, Walker BD. Programmed death-1 as a factor in immune exhaustion and activation in HIV infection. *Curr Opin HIV Aids.* 2008; 3(3):362-7.
- Kestelman P, Trussel, J. Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides. *Family Planning Perspectives.* 1991; 23(5):226-7.
- Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in



human malignant tumors. *Cancer Sci.* 2014; 105:1-8.

Kuang DM, Zhao Q, Peng C, Xu J, Zhang JP, Wu C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med.* 2009; 206(6):1327-37.

Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al., PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001; 2(3):261-268.

Lavin Y, Merad M. Macrophages: gatekeepers of tissue integrity. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1(4):201-9.

Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, David E, Keren-Shaul H, Merad M, et al. Tissue-dependent macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell.* 2014; 159:1312-26.

Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015; 5(1):43-51.

Masteller E, Wong, B. Targeting IL-34 in chronic inflammation. *Drug Discov Today,* 2014; 19:1212-16.

Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999; 11:141-51.

Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol.* 2001a; 22: 265-8.

Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.* 2001b; 291:319-22.

Nivolumab Investigator's Brochure. Version 13. Bristol-Myers Squibb. 21 July 2014

Noy R, Pollard J. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014; 41:49-61.

Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med.* 2003; 9:1477-83.

Opdivo [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; March, 2015.

Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol.* 2003; 21:807-39.

Pyontek S, Akkari L, Schuhmacher A, Bowman R, Sevenich L, Quail D, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med.* 2013; 19:1264-72.

Radi Z, Guzman R, Bell R. Increased connective tissue extracellular matrix in the op/op model of osteopetrosis. *Pathobiology.* 2009; 76:199-203

Radi Z, Koza-Taylor P, Bell R, Obert L, Runnels H, Beebe J, et al. Increased serum enzyme levels associated with Kupffer cell reduction with no signs of hepatic or skeletal muscle injury. *Am J Pathol.* 2011; 179: 240-247.

Ries C, Cannarile M, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*. 2014; 25:846-59.

Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3):257-65.

Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27:462-72.

Rutebemberwa A, Ray SC, Astemborski JL, Levine J, Liu L, Dowd KA, et al. High-programmed death-1 levels on hepatitis C virus-specific T cells during acute infection are associated with viral persistence and require preservation of cognate antigen during chronic infection. *J Immunol*. 2008; 181:8215-25.

Sadis S, Mukherjee A, Olson S, Dokmanovich M, Maher R, Cai C, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PD-0360324, a human monoclonal antibody to monocyte/macrophage colony stimulating factor, in healthy volunteers. ACR/ARHP Scientific Meeting 2009, Oct 17-21, Philadelphia, PA, Poster 408.

Salama AD, Chitnis T, Imitola J, Ansari MJ, Akiba H, Tushima F, et al. Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2003; 198:71-8.

Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunol*. 2007; 8:239-45.

Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, Benander C, George JA, Wooters J, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC-theta. *FEBS Letters*. 2004; 574:37-41.

Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014; 515:568-71.

Velu V, Titanji K, Zhu B, Husain S, Pladevega A, Lai L, et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature*. 2009; 458:206-10.

Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2:846-56.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(4):375-84.

Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:7412-20.

Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6:715-27.

Zhu Y, Knolhoff B, Meyer M, Nywening T, West B, Luo J, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models. *Cancer Res*. 2014; 74:5057-69.

Приложение А. График обследований.  
Фаза 1а. Монотерапия и комбинированная терапия кабирализумабом. График обследований пациентов.

Процедура <sup>a, b</sup>	Скрининг	Цикл 1				Цикл 2	Цикл 3 <sup>f</sup>	Визит завершения лечения/досрочного прекращения исследования
	День - 28 до Дня 0	День 1	День 2	День 4	День 8	День 1	День 1	
	Неделя 0	Неделя 1			Неделя 2	Неделя 3	Неделя $\geq 5$	
Информированное согласие	x							
Анализ/подтверждение критериев включения	x	x						
Медицинский анамнез/Анкетные данные	x	x						
Физикальный осмотр <sup>c</sup>	x	x			x	x	x	x
Рост и вес <sup>d</sup>	x	x				x	x	x
Основные физиологические показатели <sup>e</sup>	x	x			x	x	x	x
Оценка общего состояния по шкале ECOG <sup>f</sup>	x	x				x	x	x
Лабораторные анализы в период скрининга <sup>g</sup>	x							
Лабораторные анализы для оценки клинической выживаемости <sup>h</sup>	x	x			x	x	x	x
ЭКГ в 12 отведениях <sup>i</sup>	x							x
Оценка рака по данным СТ/MRI <sup>j, k</sup>	x						x	x
Сывороточный тест на беременность <sup>l</sup>	x	x						x
Биопсия <sup>m</sup>	x						x	x
Отбор проб на РКп, o		x	x	x	x	x	x	x
Отбор проб на PD <sup>n</sup>		x	x	x	x	x	x	x
Отбор проб на ADA <sup>n</sup>		x				x	x	x
Процедура тестирования на ANA <sup>p</sup>		x				x	x	x
Исследуемый препарат(ы) <sup>q</sup>		x				x	x	
Нежелательные явления	x----- -----x							x
Предшествующие/Сопутствующие лекарственные препараты	x----- -----x							x

Примечания к графику обследований на фазе 1а.

а) Если не указано иное, процедура должна быть завершена в течение  $\pm 72$  часов от запланированного момента времени и должна быть синхронизирована с днем введения инфузии кабирализумаба.

б) Любая клиническая оценка, лабораторное исследование или дополнительные неуказанные анализы могут быть получены в любое время, если имеются клинические показания.

в) Стандартный физикальный осмотр проводится в соответствии с определением исследователя, в частности, для контроля физических результатов до разрешения. Целевые медицинские осмотры должны проводиться в любое время для контроля зарегистрированных АЕ.

д) Высоту требуется записывать только при скрининге (для расчета ВМІ). Вес необходимо записывать в первый день каждого цикла. Дозу следует корректировать только в том случае, если изменение веса составляет  $>10\%$  от первой дозы в день 1 цикла 1.

е) Жизненно важные показатели включают пульс, частоту дыхания, кровяное давление и температуру, измеренную в положении лежа на спине. Измерение до введения дозы и после завершения каждой в/в инфузии в следующие моменты времени: 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час после введения дозы (через 30 минут и 1 час только для кабирализумаба). Пульсоксиметрия проводится в состоянии покоя и после нагрузки перед дозированием.

ф) Оценку состояния ECOG пациента следует проводить в течение 72 часов до введения дозы (1-й

день каждого цикла).

g) Лабораторные анализы во время скрининга включают серологию на наличие гепатита В (HBsAg и HBcAb), гепатита С (антитела к HCV), антитела к HIV и тест на квантиферон (для скрытого туберкулеза).

h) Лабораторные исследования для оценки клинической безопасности:

гематология, включая CBC с дифференциальными показателями, показатели тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, RBC и RBC.

Химия включает СК (креатининкиназу), AST (аспартаттрансаминазу), ALT (аланинтрансаминазу), бикарбонат, билирубин (прямой и общий), BUN (азот мочевины крови), кальций, хлорид, креатинин, глюкозу, LDH (лактатдегидрогеназу), фосфор, калий, натрий и, если применимо, сывороточный тест на беременность. Если СК повышен в любое время, выполняют тесты на тропонины (сердечные и скелетные), СК изоферменты, альдолазу и сделать ЭКГ; повторять СК и эти дополнительные тесты ежедневно или с другим интервалом, согласно клиническим показателям, до разрешения или стабилизации. Если AST или ALT повышен, выполняют тест на общий билирубин сыворотки, щелочную фосфатазу; повторяют ежедневно или с другим интервалом, согласно клиническим показателям, до разрешения или стабилизации. Дополнительные анализы могут быть получены в любое время, зависимости от клинических показателей.

Анализ мочи проводят только в период скрининга и при наличии клинических показаний.

i) Сделать ЭКГ при скрининге и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения (после забора крови для РК анализа, записать точное время). Дополнительные ЭКГ следует делать в любое время, если повышен уровень сывороточного СК или сердечного тропонина; в случае аномалий (исключая синусовую тахикардию), ЭКГ следует делать (в зависимости от клинических показателей) до разрешения аномалии или получения клинически стабильных показателей. Дополнительные ЭКГ могут быть сделаны в любое время, в зависимости от клинических показателей. ЭКГ для каждого пациента по возможности следует получать с одного и того же устройства. Для сведения к минимуму изменчивости, важно, чтобы пациенты находились в положении покоя не менее 5 минут перед каждой оценкой ЭКГ. Положение тела должно оставаться неизменным для каждой оценки ЭКГ, чтобы предотвратить изменения частоты сердечных сокращений. Следует избегать отвлекающих факторов окружающей среды (например, телевидения, радио, разговора) в период отдыха перед выполнением ЭКГ и во время записи.

j) КТ/МРТ участков локализации опухоли, измеренные в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1. Если пациент завершает исследование до запланированного сканирования КТ/МРТ, пациент должен пройти сканирование во время визита завершения/досрочного прекращения лечения. Для обеспечения согласованности в различные моменты времени следует использовать один и тот же метод измерения участка опухоли.

к) Выполняют каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев для пациентов, которые остаются на лечении (и каждые 12 недель после этого) и через 28 дней ( $\pm 7$  дней) после введения последней дозы исследуемого лечения. КТ/МРТ сканирование не нужно повторять, если оно выполнено в течение 8 недель до визита завершения/раннего прекращения лечения или если ранее было определено прогрессирование опухоли.

l) Все женщины с детородным потенциалом (включая женщин с перевязкой маточных труб) должны пройти сывороточный тест на беременность при скрининге, в день 1 цикла 1, а также во время визита завершения/досрочного прекращения лечения и при наличии клинических показаний.

m) Биопсию первичной опухоли или метастатической опухоли берут во время скрининга и до введения дозы в день 1 цикла 3. Пациентам с подтвержденным прогрессированием рекомендуется сделать еще одну биопсию в конце лечения. Биопсию оценивают на лейкоциты, связанные с опухолью, пролиферацию опухоли и маркеры гибели клеток.

n) Образцы собирают для анализа РК, PD и ADA. Не во время всех визитов требуется сбор всех трех образцов - см. приложение С, график сбора.

o) Кровь берут для оценки  $C_{max}$  и  $C_{min}$  в 1-й день исследования препарата в циклах 1, 2, 3, 5, 8, 9, 13, 21 и в конце лечения.

p) Тестирование антиядерных антител (ANA) с помощью непрямого флуоресцентного анализа антител (IFA). Если титр положительный, проверьте скорость оседания эритроцитов (ESR) и С-реактивный белок (CRP), чтобы подтвердить результат. Следует проверять перед введением дозы в циклах 1, 2, 3, 5, 9, 13, 21, затем каждые 6 циклов во время лечения и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения.

q) Исследуемый препарат кабирализумаб +/- ниволумаб вводят каждые 2 недели в 14-дневные циклы в течение 4 недель. Дозирование может продолжаться до PD или неприемлемой токсичности.

r) Эти оценки следует проводить перед введением каждой последующей дозы (за исключением случаев, отмеченных в приложении В) для тех пациентов, которые продолжают лечение без признаков прогрессирования заболевания или токсичности.

## Приложение В. График обследований.

## Фаза 1b. Кабирализумаб+Ниволумаб. График обследований пациентов.

Procedure <sup>a, b</sup>	Скрининг	Цикл 1				Цикл 2	Цикл x <sup>s</sup>	Визит завершения лечения/досрочного прекращения исследования
	День - 28 до Дня 0	День 1	День 2	День 4	День 8	День 1	День 1	
	Неделя 0	Неделя 1			Неделя 2	Неделя 3	Неделя $\geq 5$	
Информированное соглашение	x							
Анализ/подтверждение критериев включения	x	x						
Медицинский анамнез/Анкетные данные	x	x						
Физикальный осмотр <sup>c</sup>	x	x			x	x	x	x
Рост и вес <sup>d</sup>	x	x				x	x	x
Основные физиологические показатели <sup>e</sup>	x	x			x	x	x	x
Оценка общего состояния по шкале ECOG <sup>f</sup>	x	x				x	x	x
Лабораторные анализы в период скрининга <sup>g</sup>	x							
Лабораторные анализы для оценки клинической выживаемости <sup>h</sup>	x	x			x	x	x	x
ЭКГ в 12 отведениях <sup>i</sup>	x							x
Оценка рака по данным СТ/MRI <sup>j, k</sup>	x						x	x
Сывороточный тест на беременность <sup>l</sup>	x	x						x
Биопсия <sup>m</sup>	x						x	x
Отбор проб на РКп, о		x	x	x	x	x	x	x
Отбор проб на PD <sup>n</sup>		x	x	x	x	x	x	x
Отбор проб на ADA <sup>a</sup>		x				x	x	x
Процедура тестирования на ANA <sup>p</sup>		x				x	x	x
Исследуемый препарат(ы) <sup>q</sup>		x				x	x	
Нежелательные явления	x----- -----x							x
Предшествующие/Сопутствующие лекарственные препараты	x----- -----x							x

Примечания к графику выполнения анализов на фазе 1b.

a) Если не указано иное, процедура должна быть завершена в течение  $\pm 72$  часов от запланированного момента времени и должна быть синхронизирована с днем введения инфузии кабирализумаба.

b) Любая клиническая оценка, лабораторное исследование или дополнительные неуказанные анализы могут быть получены в любое время, если имеются клинические показания.

c) Стандартный физикальный осмотр проводится в соответствии с определением исследователя, в частности, для контроля физических результатов до разрешения. Целевые медицинские осмотры должны проводиться в любое время для контроля зарегистрированных АЕ. Следует сделать фотографию глаз субъекта во время включения в исследование, а затем во время последующих визитов, согласно клиническим показаниям.

d) Высоту требуется записывать только при скрининге (для расчета ВМИ). Вес необходимо записывать в первый день каждого цикла. Дозу следует корректировать только в том случае, если изменение веса составляет  $>10\%$  от первой дозы.

e) Жизненно важные показатели включают пульс, частоту дыхания, кровяное давление и температуру, измеренную в положении лежа на спине. Измерение до введения дозы и после завершения в/в инфузии в следующие моменты времени: 5 минут, 15 минут, 30 минут и 1 час для введения дозы (через 30 минут и 1 час только для кабирализумаб). Пульсоксиметрия проводят в состоянии покоя и после нагрузки перед дозированием.

f) Оценка состояния ECOG пациента следует проводить в течение 96 часов до введения дозы (1-й

день каждого цикла).

g) Лабораторные анализы во время скрининга включают серологию на наличие гепатита В (HBsAg и HBcAb), гепатита С (антитела к HCV), антитела к HIV и тест на квантиферон (для скрытого туберкулеза).

h) Лабораторные анализы по клинической безопасности:

гематология, включая CBC с дифференциальными показателями, показатели тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, RBC и HbC.

Химия включает СК (креатининкиназу), AST (аспартаттрансаминазу), ALT (аланин-трансаминазу), бикарбонат, билирубин (прямой и общий), BUN (азот мочевины крови), кальций, хлорид, креатинин, глюкозу, LDH (лактатдегидрогеназу), фосфор, калий, натрий и, если применимо, сывороточный тест на беременность. Если уровень СК повышен в любой момент времени, выполняют тесты на тропонины (сердечные и скелетные), СК изоферменты, альдолазу и делают ЭКГ; повторяют СК и эти дополнительные тесты ежедневно или с другим интервалом, согласно клиническим показателям, до разрешения или стабилизации. Если AST или ALT повышен, выполняют тест на общий билирубин сыворотки, щелочную фосфатазу; повторяют ежедневно или с другим интервалом, согласно клиническим показателям, до разрешения или стабилизации. Дополнительные анализы могут быть получены в любое время, в зависимости от клинических показателей.

Общий анализ мочи проводят только при скрининге и при наличии клинических показаний.

i) Сделать ЭКГ при скрининге и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения (после забора крови для РК/PD анализа, записать точное время). Дополнительные ЭКГ следует делать в любое время, если повышен уровень сывороточного СК или сердечного тропонина; в случае аномалий (исключая синусовую тахикардию), ЭКГ следует делать (в зависимости от клинических показателей) до разрешения аномалии или получения клинически стабильных показателей. Дополнительные ЭКГ могут быть сделаны в любое время, в зависимости от клинических показателей. ЭКГ для каждого пациента по возможности следует получать с одного и того же устройства. Для сведения к минимуму изменчивости, важно, чтобы пациенты находились в положении покоя не менее 5 минут перед каждой оценкой ЭКГ. Положение тела должно оставаться неизменным для каждой оценки ЭКГ, чтобы предотвратить изменения частоты сердечных сокращений. Следует избегать отвлекающих факторов окружающей среды (например, телевидения, радио, разговора) в период отдыха перед выполнением ЭКГ и во время записи. Дополнительные анализы могут быть получены в любое время, в зависимости от клинических показателей.

j) КТ/МРТ участков локализации опухоли, измеренные в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1. Если пациент завершает исследование до запланированного сканирования КТ/МРТ, пациент должен пройти сканирование во время визита завершения/досрочного прекращения лечения. Ответ на КТ/МРТ оценивают с использованием RECIST v1.1. В случае меланомы, резистентной к PD-1, и плоскоклеточного рака легкого в конце циклов 4 и 6 необходимо сделать СТ. Для обеспечения согласованности в различные моменты времени предпочтительно использовать один и тот же метод измерения участка опухоли. Оценку опухоли для всех других типов рака проводят каждые 2 месяца (4 цикла), если из клинических показателей не следует иное.

КТ/МРТ-сканирование выполняют каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев для субъектов, которые остаются на лечении (и каждые 12 недель после этого) и через 28 дней ( $\pm 7$  дней) после введения последней дозы исследуемого лечения. КТ/МРТ сканирование не нужно повторять, если оно выполнено в течение 8 недель до визита завершения/раннего прекращения лечения или если ранее было определено прогрессирование опухоли.

l) Все женщины с детородным потенциалом (включая женщин с перевязкой маточных труб) должны пройти сывороточный тест на беременность при скрининге и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения и при наличии клинических показаний.

m) Биопсию первичной опухоли или метастатической опухоли берут во время скрининга и до введения дозы в день 1 цикла 3. В конце лечения рекомендуется еще одна биопсия для субъектов, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Биопсию оценивают на лейкоциты, связанные с опухолью, пролиферацию опухоли и маркеры гибели клеток.

n) Образцы собирают для анализа РК, PD и ADA. Не во время всех визитов требуется сбор всех трех образцов - см. приложение С, график сбора.

o) Кровь берут для оценки  $C_{max}$  и  $C_{min}$  в 1-й день исследования препарата в циклах 1, 2, 3, 5, 8, 9, 13, 21 и в конце лечения.

p) Тестирование антиядерных антител (ANA) с помощью непрямого флуоресцентного анализа антител (IFA). Если титр положительный, проверьте скорость оседания эритроцитов (ESR) и С-реактивный белок (CRP), чтобы подтвердить результат. Следует проверять перед введением дозы в циклах 1, 2, 3, 5, 9, 13, 21, затем каждые 6 циклов во время лечения и во время визита завершения/досрочного прекращения лечения.

Оба препарата, кабирализумаб и ниволумаб, вводят внутривенно в течение 30 минут. Сначала следует ввести ниволумаб с 30-минутным перерывом между двумя инфузиями, а затем 30-минутную инфузию кабирализумаба.

г) Исследуемые препараты, кабирализумаб+ниволумаб, вводят каждые 2 недели в 14-дневные цик-

лы и продолжают вводить до тех пор, пока не возникнет PD или неприемлемая токсичность.

s) Эти оценки следует выполнять перед введением каждой последующей дозы (за исключением случаев, отмеченных в приложении В) для пациентов, которые продолжают лечение без признаков прогрессирующего заболевания или токсичности.

Приложение С. График забора образцов.

Фаза 1a/b: блок-схема исследования для забора образцов крови для фармакокинетических и фармакодинамических анализов.

Цикл исследования	День исследования	Временная точка	Тип образца
Скрининг	Скрининг (День - 28)	Скрининг	Ткань биопсии
Цикл 1	День 1	До инфузии	PK кабирализумаба & ниволумаба (сыворотка)
			ADA кабирализумаба & ниволумаба (сыворотка)
			Выбранные сывороточные маркеры (сыворотка)
			ANA (сыворотка)
			CD14 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> моноциты, панель MDSC (цельная кровь)
			Экспрессия генов RNAseq (цельная кровь)
			Т-клеточный фенотип (замороженные PBMC)
Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов (сыворотка)			

		Через 15 мин после инфузии	ПК кабирализумаба & ниволумаба (сыворотка)
		Через 4 часа после инфузии	ПК кабирализумаба (сыворотка)
	День 2	Через 24 часа после инфузии	ПК кабирализумаба (сыворотка)
			Экспрессия генов RNAseq (цельная кровь)
			Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов (сыворотка)
	День 4	Через 72 часа после инфузии	ПК кабирализумаба (сыворотка)
			CD14 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> моноциты, панель MDSC (цельная кровь)
			Экспрессия генов RNAseq (цельная кровь)
	День 8	Через 168 часов после инфузии	ПК кабирализумаба (сыворотка)
			CD14 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> моноциты (цельная кровь)
			Экспрессия генов (цельная кровь)
			T-клеточный фенотип (замороженные PBMC)
Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов (сыворотка)			
Циклы 2-3	День 1	До инфузии	Ткань биопсии (перед введением дозы в день 1 цикла 3)
			ПК (сыворотка) кабирализумаб & ниволумаб
			ADA (сыворотка) кабирализумаб & ниволумаб
			Выбранные сывороточные маркеры (сыворотка)
			ANA (сыворотка)
			CD14 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> моноциты (цельная кровь)
			Экспрессия генов RNAseq (цельная кровь)
			MDSC панель (цельная кровь) (только цикл 3)
			T-клеточный фенотип (замороженные PBMC), (только перед циклом 3; должен соответствовать биопсии тканей)
		Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов (сыворотка)	
	Через 15 мин после инфузии	ПК кабирализумаба (сыворотка) (только цикл 2)	
Цикл 8	День 1	Через 15 мин после инфузии	ПК кабирализумаба и ПК ниволумаба (сыворотка)
Циклы 5, 9, 13, 21	День 1	До инфузии	ПК кабирализумаба и ПК ниволумаба (сыворотка)
			Выбранные сывороточные маркеры (сыворотка) (перед циклом 9)
			ANA (сыворотка) (каждые 6 циклов, начиная после цикла 21)
			CD14 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> моноциты (цельная кровь) (перед циклом 9)
			Экспрессия генов RNAseq (цельная кровь)



			ADA кабирализумаба и ниволумаба (сыворотка) (перед введением дозы в циклах 5, 13 и 21)
			Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов (сыворотка) (перед введением дозы в циклах 9 и 21)
Завершение/досрочное прекращение лечения	Прерывание исследования/PD	После лечения	Ткань биопсии у пациентов, у которых подтверждено прогрессирование заболевания
			PK кабирализумаба & ниволумаба (сыворотка)
			ADA кабирализумаба & ниволумаба (сыворотка)
			Выбранные сывороточные маркеры (сыворотка)
			ANA (сыворотка)
			CD14 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> моноциты (цельная кровь)
			Мультиплексная панель для определения уровня цитокинов (сыворотка)
Через 100 дней после последней дозы			Экспрессия генов RNAseq (цельная кровь)
			ADA кабирализумаба & ниволумаба (сыворотка)
			PK кабирализумаба (сыворотка)

Приложение D. Сбор образцов для анализа PD.

Образцы крови.

Анализы цельной крови.

CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> моноциты.

Уровни экспрессии генов.

ДНК для анализа SNP.

Анализы сыворотки.

PK кабирализумаба.

PK ниволумаба.

ADA кабирализумаба.

ADA ниволумаба.

ANA (если результат положительный, проверить ESR и CRP для подтверждения).

Мультиплексный анализ для определения уровня цитокинов в сыворотке.

Выбранные сывороточные маркеры.

Анализ замороженных PBMC для характеристики T-клеток, моноцитов и миелоидных супрессорных клеток с помощью проточной цитометрии.

Образцы биопсии тканей.

IHC анализ выбранных биомаркеров.

Анализ экспрессии генов.

Клональное реаранжирование генов T-клеточных рецепторов.

Анализ неоантигенов.

Пример 5. Результаты клинического исследования фазы Ia/Ib монотерапии и комбинированной терапии кабирализумабом и ниволумабом.

В вышеупомянутом исследовании оценивали 24 пациентов с солидной опухолью, получавших кабирализумаб, и 205 пациентов с солидной опухолью, получавших комбинированную терапию кабирализумабом и ниволумабом. Характеристики на момент включения пациентов в исследование приведены ниже.

Таблица 6

	<b>Монотерапия кабирилизумаба (n=24)</b>	<b>Кабирализумаб+ни волумаб (n=205)</b>
Медиана возрастного состава (диапазон), лет <65 лет, n (%)	65,5 (48-88) 10 (42)	64 (25-85) 110 (54)
Мужчины, n (%)	13 (54)	100 (49)
Оценка общего состояния по шкале, n (%)		
0	7 (29)	55 (27)
1	17 (71)	145 (71)
2	0	4 (2) 1 (<1%)
Нет данных	0	
Количество предшествующих схем лечения, n (%)		
0	0	7 (3)
1	5 (21)	47 (23)
2	2 (8)	58 (28)
≥3	17 (71)	93 (45)
Количество предшествующих схем лечения метастатической болезни, n (%)		
0	7 (29)	77 (38)
1	6 (25)	28 (14)
2	3 (13)	44 (21)
≥3	8 (33)	56 (27)

Профиль безопасности комбинации в целом соответствовал таковому для ниволумаба (Brahmer J. et al. N. Engl. J. Med. 373: 123-135 (2015); Ferris RL и др. N. Engl. J. Med. 375: 1856-67 (2016) и монотерапии кабирализумабом. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были повышение уровней креатинкиназы и сывороточных ферментов печени (без повышения уровня билирубина). Предполагается, что они являются вторичными для истощения кабирализумаба в клетках Купфера (макрофагах). Краткое описание профиля безопасности приведено в таблице ниже.

Таблица 7

	<b>Монотерапия кабирализумаба (n=24)</b>		<b>Кабирализумаб+ниво лумаб (n=205)</b>	
	<b>Любая степень, n</b>	<b>Степень 3-4, n (%)</b>	<b>Любая степень,</b>	<b>Степень 3- 4, n (%)</b>

	(%)		n (%)	
<b>Любое связанное с лечением АЕ (TRAE)</b>	15 (63)	13 (54)	184 (90)	100 (49)
<b>АЕ, приводящие к прерыванию участия в исследовании</b>	3 (13)	2 (8)	15 (7)	10 (5)
<b>Клинические TRAE (<math>\geq</math> 15% пациентов, получающих кабирализумаб)</b>				
Периорбитальная отечность	5 (21)	0	84 (41)	1 (<1)
Слабость	7 (29)	0	74 (36)	11 (5)
Сыпь	1 (4)	1 (4)	38 (19)	8 (4)
Зуд	2 (8)	0	34 (17)	2 (1)
Тошнота	3 (13)	0	30 (15)	0
<b>Представляющие интерес связанные с лечением аномалии результатов лабораторных анализов</b>				
Повышение уровней ферментов в сыворотке <sup>a</sup>	10 (42)	9 (38)	103 (50)	40 (20)
Повышение уровней ферментов поджелудочной железы <sup>b</sup>	3 (13)	2 (8)	42 (20)	24 (12)
<b>Связанные с лечением смертельные случаи</b>	0		3 (1,5) <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> Включает термины АЕ, указывающие на повышенные уровни СРК, АСТ, АЛТ и ЛДН

<sup>b</sup> Включает термины АЕ, указывающие на повышенные уровни амилазы и липазы

<sup>c</sup> Включает пневмонит (n=1, кабирализумаб 1 мг/кг+ниволумаб), респираторный дистресс (n=1, кабирализумаб 4 мг/кг+ниволумаб) и острый респираторный дистресс (n=1, кабирализумаб 4 мг/кг+ниволумаб)

АЕ=нежелательное явление; АЛТ=аланинаминотрансфераза; АСТ=аспартат аминотрансфераза; СРК=креатинфосфокиназа; ЛДН=лактатдегидрогеназа.

Клиренс кабирализумаба аналогичен клиренсу при введении в виде монотерапии или в комбинации с ниволумабом. РК кабирализумаба в дозах, равных или превышающих 4 мг/кг Q2W, приближается к линейной зависимости диапазона доз, что предполагает насыщение клиренса, опосредованного мишенью. Воздействие дозы 4 мг/кг кабирализумаба в присутствии ниволумаба является одинаковым во всех исследованных типах опухолей. Кабирализумаб с ниволумабом или без также показал низкую иммуногенность. (Данные по РК и иммуногенности не показаны.).

Концентрации неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов на микролитр периферической крови после первой дозы либо кабирализумаба, либо кабирализумаба плюс ниволумаб получены для 34 пациентов с запущенными солидными опухолями. (см. фиг. 3А и 3В.) Как показано на фиг. 3А, монотерапия по меньшей мере 2 мг/кг кабирализумаба или комбинированная терапия по меньшей мере 4 мг/кг кабирализумаба плюс 3 мг/кг ниволумаба Q2W является достаточной для снижения уровней CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов до уровня ниже 10 моноцитов на микролитр за 3 дня после первоначального дозирования и поддержания уровня ниже этого порога в течение по меньшей мере 10 дней или до следующей запланированной дозы на 14 день. Дозозависимое снижение уровней неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в кровотоке достигает максимума при дозе кабирализумаба 4 мг/кг Q2W. На фиг. 3В показано, что такие уровни моноцитов оставались ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови в когорте пациентов с раком поджелудочной железы и у остальных пациентов с другими раковыми заболеваниями.

В когорте рака поджелудочной железы в этом испытании демографические данные пациента и профиль безопасности были такими, как показано в таблицах ниже. Из 33 перечисленных пациентов у 31 наблюдали поддающийся оценке ответ.

Таблица 8

	Кбирализумаб, 4 мг/кг+ниволумаб 3 мг/кг
	Рак поджелудочной железы (n=33)
Медиана возрастного состава (диапазон), лет <65 лет, n (%)	64 (37-85) 17 (52)
Мужчины, n (%)	17 (52)
Оценка общего состояния по шкале, n (%)	
0	13 (39)
1	19 (58)
2	1 (3)
Нет данных	
Количество предшествующих схем лечения, n (%)	
0	1 (3)*
1	3 (9)
2	14 (42)
≥3	15 (45)
Количество предшествующих схем лечения метастатической болезни, n (%)	
0	7 (21)
1	4 (12)
2	12 (36)
≥3	10 (30)

\* Пациентам не подходила или они отказались от стандартной терапии

Таблица 9

	Кбирализумаб, 4 мг/кг+ниволумаб 3 мг/кг	
	Рак поджелудочной железы (n=33)	
	Любая степень n (%)	Степень ¾ n (%)
Любое TRAE	31 (94)	20 (61)
АЕ, приводящие к прерыванию участия в исследовании	3 (9)	3 (9)
Клинические TRAE у ≥ 15% пациентов		
Слабость	14 (42)	1 (3)
Периорбитальная эдема	10 (30)	0
Сыпь	7 (21)	0
Рвота	7 (21)	0
Гипонатриемия	6 (18)	3 (9)
Диарея	5 (15)	1 (3)
Пятнисто-папулезная сыпь	5 (15)	3 (9)
Представляющие интерес связанные с лечение аномалии результатов лабораторных анализов		
Повышение уровней ферментов в сыворотке <sup>a</sup>	17 (52)	11 (33)
Повышение уровней ферментов поджелудочной железы <sup>b</sup>	2 (6)	1 (3)
Связанные с лечением смертельные случаи	0	

<sup>a</sup> Включает термины АЕ, указывающие на повышенные уровни СРК, АСТ, АЛТ и LDH

<sup>b</sup> Включает термины АЕ, указывающие на повышенные уровни амилазы и липазы

Ответы у пациентов с раком поджелудочной железы, наблюдаемые в исследовании, показаны на диаграмме рассеяния на фиг. 4. Из 31 обследованного пациента у 5 наблюдали длительную клиническую пользу (16%), а подтвержденный показатель объективного ответа (ORR) составил 10% (3 подтвержден-

ных ответа). Все три подтвержденных ответа наблюдали у пациентов с микросателлитно-стабильной (MSS) болезнью, которые согласно анамнезу не получили никакой клинической пользы от лечения ингибитором анти-PD-1/PD-L1. Ответы сопровождалось резким снижением массы опухоли по сравнению с исходным уровнем, например, по меньшей мере 30% снижением в течение 50-100 дней после начала лечения. (см. фиг. 4.)

Кроме того, у одного пациента с MSS раком поджелудочной железы с метастазами в печень, у которого ранее проведенное лечение не дало никаких улучшений, наблюдали снижение опухолевой массы на 75% от метастазирующей опухоли. (см. фиг. 5.) В частности, у 58-летнего пациента мужского пола, который прошел 4 курса химиотерапии, включая FOLFIRINOX, гемцитабин/наб-паклитаксел, 5-FU/лейковорин/липосомный иринотекан и курс с липосомным иринотеканом, наблюдали частичный ответ с наилучшим изменением массы опухоли на -52%, снижением уровня CA19-9 на 99%. Кроме того, у 63-летнего пациента мужского пола, который ранее прошел 4 курса химиотерапии (адьювант FOLFIRINOX, FOLFIRINOX, капецитабин и гемцитабин плюс наб-паклитаксел), также наблюдали длительный частичный ответ. (см. фиг. 14.) Как показано на фиг. 14, поражения в легких, наблюдаемые до лечения кабирализумабом и ниволумабом, значительно уменьшились после нескольких месяцев лечения (сканы, полученные в феврале 2017 г. по сравнению с июлем 2017 г.; см. белые стрелки на скане февраля 2017 г.). У этого пациента наблюдали частичный ответ с наилучшим изменением опухолевой массы -50%. Уровни CA19-9 снизились на 96% от исходного уровня. По состоянию на ноябрь 2017 года у пациента все еще наблюдали ответ на лечение.

Пример 6. Фаза II клинического исследования комбинации кабирализумаба и ниволумаба у пациентов с раком поджелудочной железы, с химиотерапией и без нее.

Открытое рандомизированное клиническое испытание фазы II проводится для оценки эффективности, безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики комбинации кабирализумаба и ниволумаба с химиотерапией и без нее у пациентов с прогрессирующим раком поджелудочной железы. Например, варианты лечения пациентов с прогрессирующим раком поджелудочной железы в США в настоящее время ограничены. Например, гемцитабин в сочетании с наб-паклитакселом (абраксен, Abraxane®) одобрен для лечения первой линии при запущенном раке поджелудочной железы. Комбинация химиотерапии с применением 5-FU, лейковорина и липосомного иринотекана (онивид, Onivyde®) также одобрена для пациентов, у которых заболевание прогрессирует несмотря на лечение химиотерапией на основе гемцитабина. В этом исследовании пациенты с прогрессирующим метастатическим раком, которые ранее получали лечение стандартными вариантами терапии первой линии на основе гемцитабина или 5-фторурацила (5-FU), но у которых болезнь прогрессировала после лечения, получают кабирализумаб в комбинации с ниволумабом либо вместе с химиотерапией гемцитабином/абраксеном (Abraxane®) или FOLFOX (комбинация оксалиплатина, 5-FU, лейковорина), либо без нее.

В исследовании оценивают медианную выживаемость без прогрессирования (PFS) через 6, 9 и 12 месяцев, общую выживаемость (OSR) через 6 месяцев, 1 год и 2 года, частоту объективного ответа (ORR) и медианную продолжительность ответа (mDOR), а также частоту нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений (AE и SAE). PFS определяют как время от даты введения первой дозы до первого зарегистрированного прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. ORR и mDOR оценивают в соответствии с критериями RECIST v1.1.

В общей сложности каждая группа лечения будет состоять из 40 пациентов, всего планируются 4 группы лечения. В группе А выбор режима химиотерапии исследователем происходит до отзыва соглашения, смертельного случая или начала другой противораковой терапии: химиотерапия либо гемцитабином/наб-паклитакселом (Abraxane®), либо 5-FU/лейковорином/липосомным иринотеканом (Onivyde®). В группе В пациенты получают 4 мг/кг кабриализумаба каждые 2 недели и 480 мг ниволумаба каждые 4 недели до отзыва соглашения, смертельного случая или начала другой противораковой терапии. В группе С пациенты получают 4 мг/кг кабриализумаба каждые 2 недели и 480 мг ниволумаба каждые 4 недели плюс химиотерапию гемцитабином/Абраксеном до отзыва соглашения, смертельного случая или начала другой противораковой терапии. В группе D пациенты получают 4 мг/кг кабриализумаба каждые 2 недели и 480 мг ниволумаба каждые 4 недели плюс химиотерапию оксалиплатином/5-FU/лейковорином (FOLFOX) до отзыва соглашения, смертельного случая или начала другой противораковой терапии. В частности, протоколы лечения для каждой группы являются следующими.

Таблица 10

Группа лечения	Лечение	Доза	Частота
A	Химиотерапия по выбору исследователя	В зависимости от ситуации	В зависимости от ситуации
B, C, D	Кабирализумаб	4 мг/кг в/в	Q2W
B, C, D	Ниволумаб	480 мг, в/в	Q4W
C	Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> , в/в	Дни 1, 8, 15 Q4W
C	Наб-паклитаксел (AbraXane®)	125 мг/м <sup>2</sup> , в/в	Дни 1, 8, 15 Q4W
D	Оксалиплатин	85 мг/м <sup>2</sup> , в/в	Дни 1, 15 Q4W
D	5-FU	Болус 400 мг/м <sup>2</sup> И 2400 мг/м <sup>2</sup> , в/в	Дни 1, 15 Q4W
D	Лейковарин	400 мг/м <sup>2</sup> , в/в	Дни 1, 15 Q4W

Для комбинированной терапии кабирализумабом и ниволумабом (группы B, C, D) сначала вводят ниволумаб внутривенно в течение 30 минут, а затем кабирализумаб внутривенно в течение 30 минут. Время между двумя в/в инфузиями обычно составляет 30 минут, но может быть больше или меньше в зависимости от ситуации. Кабирализумаб вводят один раз каждые 2 недели (Q2W; т.е. 14 плюс или минус 2 дня), а ниволумаб вводят один раз каждые 4 недели (Q4W; т.е. 28 плюс или минус 2 дня) до прогрессирования заболевания или прекращения лечения из-за токсичности, отзыва соглашения или прекращения участия в исследовании. Субъектам может быть назначен кабирализумаб не менее чем через 12 дней после введения предыдущей дозы кабирализумаба, и может быть назначен ниволумаб не менее чем через 24 дня после введения предыдущей дозы ниволумаба. Дозировки основаны на массе тела, полученной в день 1 цикла 1 до введения первой дозы кабирализумаба. В группах C и D схемы химиотерапии назначают после лечения ниволумабом и кабирализумабом с дополнительным 30-минутным перерыва перед введением. В группе A режим дозирования инъекции липосомного иринотекана (Opivude®) с 5-фторурацилом и лейковорином представляет собой инъекцию 70 мг/м<sup>2</sup> липосомного иринотекана в течение 90 минут с последующим введением 400 мг/м<sup>2</sup> лейковорина в течение 30 минут и 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила в течение 46 часов Q2W. Наб-паклитаксел (AbraXane®) вводят в дозе 125 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии в течение 30-40 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Гемцитабин вводят в группах A и C по 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 30-40 минут сразу после наб-паклитаксела в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. В группе D FOLFOX назначается следующим образом: каждый препарат (85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина в день 1 в течение 2 часов; 400 мг/м<sup>2</sup> лейковорина в день 1 в течение 2 часов [лейковорин может назначаться одновременно с оксалиплатином]; болусные 400 мг/м<sup>2</sup> 25-FU в день 1, а затем 2400 мг/м<sup>2</sup> 25-FU в виде 46 часов непрерывной инфузии) в дни 1 и 15 28-дневного цикла.

Первых шесть пациентов в группах C и D оценивают на безопасность перед продолжением лечения и записью дополнительных пациентов. Кровь, мочу, образцы опухолей и эхокардиограммы получают от пациентов через 30, 60 и 100 дней лечения. Конечные точки в виде прогрессирования опухоли или ответа оценивают согласно RECIST v1.1 для солидных опухолей.

Критерии включения в исследование являются следующими.

Возраст по меньшей мере 18 лет и наличие гистологического или цитологического подтверждения.

Диагностика местно-распространенной или метастатической аденокарциномы поджелудочной железы, которая прогрессировала во время или после по меньшей мере одного курса системной химиотерапии (гемцитабином или по схеме на основе 5-фторурацила).

Минимальное время от первой системной терапии рецидивной/метастатической аденокарциномы поджелудочной железы до прогрессирования должно составлять по меньшей мере 3 месяца.

Заболевание, поддающееся измерению по RECIST v1.1 и по меньшей мере одно поражение, доступное для биопсии в дополнение к целевому поражению.

Предварительная паллиативная лучевая терапия должна быть завершена как минимум за 2 недели до введения первой дозы исследуемого лечения. Участникам с симптомными опухолевыми поражениями в начале исследования, которым может потребоваться паллиативная лучевая терапия в течение 4 недель после введения первой дозы исследуемого препарата, настоятельно рекомендуется пройти паллиативную лучевую терапию до включения в исследование.

Общее состояние по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG)  $\leq 1$ .

Возможность пройти обязательную биопсию до и после лечения.

Адекватная функция костного мозга, определяемая следующими параметрами:

i) лейкоциты (WBC)  $\geq 2000$  мкл (устойчивы к любому фактору роста в течение 4 недель после введения первого исследуемого препарата);

ii) нейтрофилы  $\geq 1500$  мкл (устойчивы к любому фактору роста в течение 4 недель после первого введения исследуемого препарата);

iii) тромбоциты  $\geq 100 \times 10^3$  мкл (переливание крови для достижения этого уровня не разрешается в течение 2 недель после первого введения исследуемого препарата);

iv) гемоглобин  $\geq 8,5$  г/дл (переливание крови для достижения этого уровня не разрешается в течение

2 недели после первого введения исследуемого препарата).

Адекватные функции других органов, определяемые следующими параметрами.

i) Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаргатаминотрансфераза (AST)  $\leq 3 \times$  институциональную ULN.

ii) Общий билирубин  $\leq 1,5 \times$  институциональную ULN (кроме участников с синдромом Гилберта, у которых должен быть нормальный прямой билирубин).

iii) Сывороточный креатинин  $\leq 1,5 \times$  ULN или клиренс креатинина (CLCr)  $\geq 40$  мл/мин (измеряется по формуле Кокрофта-Голта ниже):

Женский CLCr =  $((140 - \text{возраст в годах}) \times \text{вес в кг} \times 0,85) / (72 \times \text{сывороточный креатинин в мг/дл})$

Мужской CLCr =  $((140 - \text{возраст в годах}) \times \text{вес в кг} \times 1,00) / (72 \times \text{сывороточный креатинин в мг/дл})$

Способность соблюдать запланированные в исследовании визиты, график лечения, процедуры, сдачу образцов для оценки PK и PD, а также требуемое последующие наблюдение после окончания исследования.

Женщины с детородным потенциалом должны иметь отрицательный результат теста сыворотки или мочи на беременность в течение 24 часов после первого курса лечения и не должны кормить грудью; они должны следовать инструкциям по методам контрацепции на протяжении всего исследования и в общей сложности в течение 5 месяцев после завершения лечения.

Мужчины, ведущие активную половую жизнь, должны дать согласие на соблюдение инструкций по контрацепции в течение всего периода исследования и в течение 7 месяцев после завершения лечения и воздерживаться от донорства спермы в течение этого времени.

Критерии исключения включают следующие:

подозреваемые, известные или прогрессирующие метастазы в ЦНС (визуализация требуется только в случае наличия у участников симптомов).

Участники с активным, известным или подозреваемым аутоиммунным заболеванием. Разрешено участие в клиническом испытании пациентов с витилиго, сахарным диабетом типа I, остаточным аутоиммунным гипотиреозом, требующим только замену гормональных препаратов, пациентов с эутиреозом, в анамнезе которых имеется болезнь Грейвса (участники с подозрением на аутоиммунные заболевания щитовидной железы должны быть отрицательными на антитела к тиреоглобулину и иммуноглобулину, стимулирующему щитовидную железу, до введения первой дозы исследуемого препарата), псориазом, не требующим системного лечения, или условиями, которые, как ожидается, не будут повторяться при отсутствии внешнего триггера, после обсуждения с монитором клинических исследований.

Участники с состоянием, требующим системного лечения кортикостероидами ( $>10$  мг суточного преднизона эквивалента) или другими иммунодепрессантами в течение 14 дней после введения исследуемого препарата, за исключением доз заменителей кортикостероидов  $>10$  мг суточного преднизона эквивалента в отсутствие активного аутоиммунного заболевания.

Интерстициальное заболевание легких, которое является симптоматическим или может мешать детектированию или лечению подозреваемой легочной токсичности, связанной с лечением.

Имеющиеся в настоящий момент или в прошлом клинически значимые мышечные расстройства (например, миозит), недавно полученное неразрешенное мышечное повреждение или любое состояние, которое, как известно, повышает уровень СК в сыворотке.

Неконтролируемые или значимые сердечно-сосудистые заболевания, включая, без ограничения, любое из следующего:

i) инфаркт миокарда или инсульт/транзиторную ишемическую атаку в течение последних 6 месяцев;

ii) неконтролируемую стенокардию в течение последних 3 месяцев;

iii) любой имеющийся в анамнезе случай клинически значимых аритмий (таких как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или двунаправленная тахикардия);

iv) имеющиеся в анамнезе случаи других клинически значимых заболеваний сердца (например, кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность с III-IV функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, перикардит, значительный выпот в перикарде или инфаркт);

v) потребность, связанную с сердечно-сосудистым заболеванием, в ежедневной дополнительной кислородной терапии.

Имеющийся в анамнезе случай любого хронического гепатита, о чем свидетельствуют следующие данные:

i) положительный тест на поверхностный антиген гепатита В;

ii) положительный качественный тест на наличие РНК вируса гепатита С (с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР)).

Предыдущие злокачественные новообразования (за исключением немеланомного рака кожи и *in situ* рака мочевого пузыря, желудка, толстой кишки, эндометрия, шейки матки/дисплазии, меланомы или рака молочной железы), если не была достигнута полная ремиссия по меньшей мере за 2 года до начала исследования, и не требуется дополнительная терапия во время проведения исследования.

Проведенная ранее аллотрансплантация органа или аллогенная трансплантация костного мозга.

Любая серьезная операция в пределах 4 недель исследуемого препарата. Участники должны оправиться от последствий серьезной операции или серьезной травмы, по меньшей мере, за 14 дней до введения первой дозы исследуемого препарата.

Все токсические эффекты, связанные с предшествующей противораковой терапией, за исключением алопеции и слабости, должны быть разрешены до введения исследуемого препарата до уровня 1 (Общие терминологические критерии для нежелательных явлений).

Национального института рака [NCI CTCAE] v4.03) или исходного уровня.

Участники исследования с токсическими эффектами, связанными с предшествующей противораковой терапией, которые, как ожидается, не разрешатся и могут привести к длительным осложнениям, таким как невропатия после терапии препаратами платины.

Подтверждение неконтролируемой, активной инфекции, требующей парентеральной антибактериальной, противовирусной или противогрибковой терапии <7 дней до введения исследуемого препарата.

Любое неконтролируемое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, включая болезнь Крона и язвенный колит.

Известные из анамнеза положительные результаты тестирования на вирус иммунодефицита человека (HIV) или известный синдром приобретенного иммунодефицита (тестирование на HIV должно проводиться в местах, предусмотренных требованиями местных учреждений).

Любое неконтролируемое заболевание или психическое расстройство, которое, по мнению исследователя, может представлять угрозу для безопасности пациента или мешать его участию в исследовании или интерпретации результатов отдельных пациентов.

Существующее или недавнее (в течение 3 месяцев после введения исследуемого препарата) заболевание желудочно-кишечного тракта, которое может повлиять на всасывание исследуемого препарата.

Переливание крови, завершённое за 72 часа до введения первой дозы исследуемого препарата.

Любая операция на ЖКТ, которая может повлиять на усвоение исследуемого препарата.

Неспособность переносить пероральные препараты.

Невозможность получения доступа для осуществления венопункции и/или к вене.

Положительный тест на скрытый туберкулез (ТБ) при скрининге (например, тест T-SPOT или Quantiferon®) или подтверждение наличия активного туберкулеза.

Предшествующая терапии антителами, модулирующими иммунные клетки, такими как, без ограничения, анти-CSF1R, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-CTLA-4 антитела.

Любая противораковая терапия (например, химиотерапия, биопрепараты, вакцины или гормональное лечение), включающая исследуемые препараты в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого препарата, за исключением нецитотоксической терапии, для которой между получением последней дозы и введением первого препарата при любых режимах исследуемого лечения должно пройти по меньшей мере 4 недели или 5 периодов полураспада (в зависимости от того, что короче); если 5 периодов полураспада короче 4 недель, необходимо получить согласие монитора клинического исследования.

Лечение растительными препаратами (например, травяными добавками, в том числе потенциальными наркотическими веществами или лекарствами традиционной китайской медицины), предназначенными для поддержания общего состояния здоровья или для лечения исследуемого заболевания в течение 2 недель до рандомизации/лечения.

Одновременный прием статинов во время исследования. Однако пациент, принимающий статины в течение более 3 месяцев до введения исследуемого препарата и имеющий стабильный статус без повышения уровня СК, может быть включен для участия в исследовании.

Неонкологическая вакцинация для профилактики инфекционных заболеваний (например, вакцина против вируса папилломы человека) в течение 4 недель после введения исследуемого препарата. Инактивированная вакцина против сезонного гриппа может вводиться пациентам до и во время лечения без ограничений. Могут быть разрешены противогриппозные вакцины, содержащие живой вирус или другие клинически показанные прививки от инфекционных заболеваний (например, пневмоваксы, ветряной оспы и т.д.); но они должны быть обсуждены с монитором клинических исследований, и может потребоваться период вымывания исследуемого препарата до и после введения вакцины.

Пациенты с аномальными значениями химического состава сыворотки, которые, по мнению исследователя, считаются клинически значимыми, исключаются из исследования. К ним относятся пациенты, у которых наблюдаются клинические признаки и симптомы, характеризующиеся аномальными значениями химического состава сыворотки, а также пациенты, у которых показатели химического состава сыворотки бессимптомны, но клинически значимы (например, гипокалиемия или гипонатриемия).

Подтверждение коагулопатии или геморрагического диатеза.

Асцит, нуждающийся в парацентезе или медицинском лечении.

Периферическая невропатия выше степени 1 (для группы В, получающей наб-паклитаксел).

Альбумин менее 3 г/дл.

Подтверждение дисфункции органа или любого клинически значимого отклонения от нормы при



физикальном осмотре, показателях жизнедеятельности, ЭКГ или клинических лабораторных исследованиях, выходящие за пределы параметров, согласующихся с целевой популяцией.

Известная из анамнеза чувствительность к инфузиям, содержащим Твин 20 (полисорбат 20) и Твин 80 (полисорбат 80).

Имеющиеся в анамнезе случаи аллергии на исследуемый препарат группы исследования, в которую записан участник, или любой из его компонентов.

Потребление непастеризованного молока во время приема исследуемого препарата и в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого препарата.

Беременные или кормящие грудью.

Участники, в принудительном порядке вынуждены проходить лечение либо психиатрического, либо физического (например, инфекционного заболевания) заболевания.

Пример 7. Получение профиля пациентов, чувствительных и нечувствительных к лечению кабирализумабом и ниволумабом.

Когорты пациентов для этапа эскалации дозы и этапа применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции на фазе Ia/Ib исследования кабирализумаба и ниволумаба, как описано в примерах 3 и 4, показаны на фиг. 6а и фиг. 6б. Первичные результаты исследования показали, что комбинация является переносимой с предварительным подтверждением длительной клинической пользы у пациентов с запущенным MSS раком поджелудочной железы, у которого ранее проведенное лечение не дало никаких улучшений (см. Wainberg, Z.A. и др. *J. Immunother. Pak* 5 (Suppl 3): Abstract 042 (2017).) В этом примере суммирована дополнительная характеристика пациентов, получавших лечение в клиническом исследовании.

Мутационную нагрузку опухоли (ТМВ) измеряли у пациентов, получавших лечение на фазе применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции, с помощью анализа последовательности всего экзома архивных или свежих образцов биопсии. На фиг. 7 показана ТМВ у пациентов, получавших лечение на фазе применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции, с разбивкой по типу опухоли: глиома, SCCHN, NSCLCn (NSCLC, наивный в отношении PD-1), NSCLCg (NSCLC de novo или с приобретенной устойчивостью), яичников, поджелудочной железы и почек. В геномном анализе мутационной нагрузки опухоли участвовало 94 пациента. Как показано на фиг. 7, почти все пациенты имели низкий показатель ТМВ (отмечено стрелкой слева от оси Y графика, которая указывает на уровень ТМВ, соответствующий общему количеству миссенс-мутаций, равному 200, определенному с помощью секвенирования всего экзома (WES), что эквивалентно ТМВ, составляющей 10 мутаций на мегабазу, определенной помощью анализа Foundation One® CDx™ (Foundation Medicine, Inc.). Эквивалентность определяли путем измерения количества мутаций с помощью обоих методов в одних и тех же образцах. Большинство пациентов также имели ТМВ менее 10 мутаций на мегабазу согласно результатам анализа Foundation One®, как указано стрелкой, показанной слева от оси Y. Согласно данным анализа, 91 из 94 пациентов имели низкое значение ТМВ менее 10 мутаций на мегабазу. У всех пациентов, кроме одного, опухоль была микросателлитно-стабильной. У четырех пациентов с раком поджелудочной железы, включенных в анализ, у каждого из которых наблюдали ответ на комбинированное лечение, значение ТМВ было низким, они были MSS и имели фенотип, который, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, не получает пользу от лечения анти-PD-1/PD-L1 препаратами.

Изменения концентраций CSF-1 и IL-34 в периферической крови, измеренные с помощью ELISA, показаны на фиг. 8А. Изменения уровней неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов (или CD14<sup>DIM</sup>CD16<sup>BRIGHT</sup>) в периферической крови, измеренные с помощью проточной цитометрии, показаны на фиг. 8В. Эти изменения анализировали у пациентов, получавших 1, 2, 4 или 6 мг/кг кабирализумаба плюс 3 мг/кг ниволумаба Q2W. Подобное дозозависимое увеличение IL-34 наблюдалось у пациентов, получающих лечение по схеме Q2W (данные не показаны). Как показано на фиг. 8В, длительное истощение неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов наблюдалось у пациентов, получавших по меньшей мере 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба.

На фиг. 9А и 9В показано сравнение уровней CSF-1 и неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов у пациентов с режимами дозирования Q2W и Q3W. Как показано на фиг. 9А, увеличение CSF-1 было одинаковым в обеих схемах дозирования. Но, как можно видеть на фиг. 9В, если в случае режима Q2W уровни неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов непрерывно снижались, то в режиме Q3W они изменялись произвольно.

Экспрессию периферических и опухолевых биомаркеров измеряли на уровне белка с помощью иммуногистохимии (ИHC) или с помощью транскриптомного анализа на уровне РНК у пациентов, получающих 4 мг/кг кабирализумаба плюс 3 мг/кг ниволумаба Q2W в когортах этапа применения ранее установленной максимально переносимой дозы в расширенной популяции. Анализ ИHC и транскриптомный анализ выполняли на образцах биопсии, полученных до лечения (исходное состояние) и после лечения (примерно через 4 недели лечения или введения двух доз).

Уровни CSF1R и CD163 измеряли с помощью ИHC, которые заметно снизились относительно ис-

ходного уровня при лечении кабирализумабом плюс ниволумаб. Например, после 4 недель лечения уровни белка CSF1R, определенные ИНС, снизились относительно исходного уровня у 76% из 51 пациента с изменением медианы относительно исходного уровня на -60% ( $P=0,0089$ ), уровни белка CD163, определенные ИНС, снизились относительно исходного уровня у 59% из 51 пациента с уменьшением медианы на -43% ( $P=0,207$ ), и уровни белка CD68, определенные ИНС, снизились относительно исходного уровня у 60% из 52 пациентов с уменьшением медианы на -16% ( $P=0,263$ ). С другой стороны, увеличение экспрессии CSF1R, CD163 и/или CD68 до 200% наблюдали у 5, 7 и 6 пациентов, соответственно. (График, построенный по этим данным, приведен на фиг. 12). ИНС окрашивание исходных образцов биопсии и образцов биопсии, полученных во время лечения, также показало снижение уровня CSF1R+ макрофагов в опухолевом эпителии у пациентов с раком яичников и поджелудочной железы (не показано). Уровни эффекторных Т-клеток также увеличились в опухолях у получавших лечение пациентов по сравнению с исходным медианным показателем на 38% (52 пациента;  $p=0,029$ ), при этом у 58% пациентов наблюдалось повышение уровней эффекторных Т-клеток согласно результатам измерения CD8 с помощью ИНС. (График, построенный по этим данным, приведен на фиг. 13).

Уровни экспрессии РНК различных биомаркеров, включая CSF1R-связанные маркеры (CSF-1, CSF1R и IL-34), провоспалительные маркеры (CCL19, CCL5, CCL8, CCR7, CD86, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL9, IFNG, IL23A, STAT1 и TNF) и маркеры противовоспалительного действия (ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1 и TGFB1) оценивали с помощью транскриптомного анализа, как показано на фиг. 10А-В. Показаны изменения уровней экспрессии РНК маркеров у респондеров (фиг. 10А) и нереспондеров (фиг. 10В).

В целом, у нереспондеров не было обнаружено существенных изменений в уровнях экспрессии маркеров, в то время как у респондеров, принимающих кабирализумаб и ниволумаб, наблюдалось значительное увеличение экспрессии CSF-1 и IL-34, а также провоспалительных маркеров. Уровни В-клеточных маркеров (CD72, CD79A, CD79B, MS4A1, TNFRSF17), Т-клеточных маркеров CD8 (CD3D, CD8A, CD8B), маркеров цитолитических эффекторных Т-клеток (Teff) (GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, PRF1) и маркеров ингибирующих рецепторов Teff (BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT, FOXP3) также оценивали на уровне РНК с помощью транскриптомного анализа, как показано на фиг. 11А (респондеры) и 11В (нереспондеры). Аналогично, значительное увеличение экспрессии маркеров CD8 Т-клеток и эффекторных цитолитических Т-клеток и ингибирующих рецепторов наблюдали у пациентов, которые отвечали на лечение кабирализумабом плюс ниволумаб (фиг. 11А), в то время как у нереспондеров значительных изменений не наблюдалось (фиг. 11В).

Эти анализы продемонстрировали опосредованную кабриализумабом блокаду CSF1R на периферии и в микроокружении опухоли у пациентов с запущенным раком, получавших по меньшей мере 4 мг/кг кабирализумаба и 3 мг/кг ниволумаба Q2W, поскольку уровни CSF-1 в кровотоке увеличились, а уровни неклассических моноцитов снизились, в то время как в опухолях уровни CSF1R, CD163 и CD68 снизились, а уровни эффекторных Т-клеток (измеренные по уровню CD8) увеличились. Фармакодинамические реакции опухоли на комбинацию соответствовали механизму действия кабирализумаба и коррелировали с повышенной экспрессией генов, способствующих провоспалительному микроокружению опухоли. Кроме того, у большинства пациентов в анализе были опухоли с низким значением ТМВ, которые обычно не реагируют на лечение монотерапией ниволумабом.

В заключение этого примера, с помощью периферических и опухолевых биомаркеров оценивали фармакодинамическую активность кабирализумаба в комбинации с ниволумабом у пациентов с запущенными опухолями, получавших лечение на фазе 1a/b (NCT02526017). Повышение уровня CSF-1 в сыворотке и снижение уровня неклассических моноцитов в периферической крови в случае комбинации кабирализумаба с ниволумабом сохранялись в течение 2-недельного интервала дозирования. ИНС анализ образцов биопсии, полученных до и во время лечения, по типам опухолей показал увеличение CD8 Т-клеточных инфильтратов и снижение уровня макрофагальных маркеров CSF1R и CD163. Транскриптомы парных биопсий показали увеличенные уровни экспрессии CD8 и цитолитических генов с одновременным увеличением экспрессии генов, ассоциированных с макрофагом M1, подтверждая блокаду M2-ответов, обусловленную CSF1R. Геномный анализ показал, что 91 из 94 пациентов имели низкое значение мутационной нагрузки опухоли (ТМВ), ниже 10 мутаций на мегабазу, определенное с помощью анализа Foundation One® CDx™ (или менее 200 общих миссенс-мутаций, определенных с помощью WES), только у 1 пациента опухоль была микросателлитно-нестабильной. Ответы на лечение наблюдали по типам опухолей. В случае 4 неполных ответов, наблюдаемых у пациентов с раком поджелудочной железы, все опухоли были микросателлитно-стабильными (MSS) с низким значением ТМВ. ИНС в ортогональных проекциях и транскриптомный анализ продемонстрировали опосредованную кабирализумабом блокаду CSF1R на периферии и в микроокружении опухоли у пациентов с запущенным раком. Эти данные подтверждают целесообразность дальнейшей разработки клинического исследования комбинации кабирализумаба и ниволумаба по нескольким показаниям, включая MSS рак поджелудочной железы (см. NCT03336216).

Таблица последовательностей.

В табл. 11 представлены некоторые последовательности, обсуждаемые в настоящем описании. Все последовательности полипептидов и антител показаны без лидерных последовательностей, если не указано иное.

Таблица 11

## Последовательности и описание

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	hCSF1R (полноразмерная, без лидерной последовательности)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDARPWN VLAQEVVVE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMISI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFLFTPVV VACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQKPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADEKEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP GQDPEGVDY KNIHLEKKYV RRDSGFSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGMFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDGYQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQICSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGSGSSS SELEEESSSE HLTCCCEQDI AQPLLQPNNY QFC
2	hCSF1R (полноразмерная,	MGPGVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL

	+ лидерная последовательность)	VVKPGATVTL RCVGNNGSVEW DGPPSPHWTL YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAIHL YVKDPAWPWNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VVRVGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGGRKVMISIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFVFLQHN NTKLAIPQQS DFHNNRYQKV LTLNLDQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHSTS MFFRVVESAY LNLSSQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKDITY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWF INGSGTLLCA ASGYQPQNVTLQCSGHTDR CDEAQVLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAHTHP DEFLETPVVV ACMSIMALLL LLLLLLLYKY KQKPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAHADKEAL MSELKIMSHL GQHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE AMLGPSLSPG QDPEGVDYK NIHLEKKYVR RDSGFSSQGV DTYVEMRPVS TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLLHFSS QVAQGMFLA SKNCIHRDVA ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGARLPVK WMAPESIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEPTHR PTFQICSFL QEQAQEDRRE RDYTNLPSSS RSGGSGSSS ELEEESSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC
3	Лидерная последовательность легкой цепи Ab	METDTLLLWV LLLWVPGSTG
4	Лидерная последовательность тяжелой цепи Ab	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS
5	CDR1 тяжелой цепи кабиризумаба	GYTFTDNYMI
6	CDR2 тяжелой цепи кабиризумаба	DINPYNGGTT FNQKFKG
7	CDR3 тяжелой цепи кабиризумаба	ESPYFSNLYV MDY
8	CDR1 легкой цепи кабиризумаба	KASQSVDDYDG DNYMN
9	CDR2 легкой цепи кабиризумаба	AASNLES
10	CDR3 легкой цепи кабиризумаба	HLSNEDLST
11	Вариабельная область	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT

	тяжелой цепи кабириализумаба	DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLVTV SS
12	Вариабельная область легкой цепи кабириализумаба	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
13	Тяжелая цепь кабириализумаба	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSSLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSDQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSLSLT LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
14	Легкая цепь кабириализумаба	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYLS STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
15	Человеческий CSF1	EEVSEYCSHM IGSGLHLSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEDHK ACVRTFYETP LQLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFACSSQG HERQSEGS
16	Человеческий IL-34	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVLSATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLNLLNVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP SSPPHSTGSV RPVRAQGEGL LP
17	Человеческий IgG4 S241P	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDPHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY

		RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NWFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
18	Человеческий Igk	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
19	Предшественник человеческого PD-1 (с сигнальной последовательностью) UniProtKB/Swiss-Prot: Q15116.3, 01-OCT-2014	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPFTSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCFRFVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
20	Человеческий PD-1 (зрелый, без сигнальной последовательности)	PGWFLDSPDR PWNPPFTSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCFRFVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
21	Предшественник человеческого PD-L1 (с сигнальной последовательностью) UniProtKB/Swiss-Prot: Q9NZQ7.1, 01-OCT-2014	MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRMMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET
22	Человеческий PD-L1 (зрелый, без сигнальной последовательности)	FT VTPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRMMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET
23	Варибельная область тяжелой цепи ниволумаба	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNS GMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGSKRYYA

		DSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTA VYYCATNDDYWGQGLVTVSS
24	Константная область тяжелой цепи ниволумаба	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTWSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTP E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHN HYTQKSLSLGK
25	Вариабельная область легкой цепи ниволумаба	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSEPEDFAVYYCQSSNWPRT FGQGTKVEIK
26	Константная область легкой цепи ниволумаба	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNMF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
27	FR1 тяжелой цепи ниволумаба	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFS
28	CDR1 тяжелой цепи ниволумаба	NSGMH
29	FR2 тяжелой цепи ниволумаба	WVRQAPGKGLEWVA
30	CDR2 тяжелой цепи ниволумаба	VIWYDGSKRYYADSVKG
31	FR3 тяжелой цепи ниволумаба	RFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA T
32	CDR3 тяжелой цепи ниволумаба	NDDY
33	FR4 тяжелой цепи ниволумаба	WGQGLVTVSS
34	FR1 легкой цепи ниволумаба	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
35	CDR1 легкой цепи ниволумаба	RASQSVSSYLA
36	FR2 легкой цепи ниволумаба	WYQQKPGQAPRLLIY
37	CDR2 легкой цепи ниволумаба	DASNRAT
38	FR3 легкой цепи ниволумаба	GIPARFSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYYC
39	CDR3 легкой цепи ниволумаба	QSSNWPRT
40	FR4 легкой цепи ниволумаба	FGQGTKVEIK

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака поджелудочной железы у субъекта, в котором определено, что рак является микросателлитно-устойчивым (MSS), включающий введение субъекту 2, 3 или 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 400-600 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели, причем анти-CSF1R антитело содержит

(а) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10;

(б) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, и где анти-CSF1R антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12, или

(с) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, и где анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14; и

причем анти-PD-1 антитело содержит

(а) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность

ность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39;

(b) тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25, или

(c) тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, и легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26.

2. Способ по п.1, в котором субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 450-500 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели.

3. Способ по п.1, в котором субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 480 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели.

4. Способ лечения рака поджелудочной железы у субъекта, в котором определено, что рак является микросателлитно-устойчивым (MSS), включающий введение субъекту 2, 3 или 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз в две недели и 400-600 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели в комбинации с химиотерапией, включающей гемцитабин или 5-фторурацил (5-FU), причем анти-CSF1R антитело содержит:

(a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 5, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 6, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 8, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 9, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 10;

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 11, и где анти-CSF1R антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 12, или

(c) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 13, и где анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 14; и

причем анти-PD-1 антитело содержит:

(a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 35, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 37, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 39;

(b) тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 23, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 25, или

(c) тяжелую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 23 и 24, и легкую цепь, содержащую последовательность каждой из SEQ ID NO: 25 и 26.

5. Способ по п.4, в котором субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 450-500 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели.

6. Способ по п.4, в котором субъекту вводят 4 мг/кг анти-CSF1R антитела один раз каждые две недели и 480 мг анти-PD-1 антитела один раз каждые четыре недели.

7. Способ по любому из пп.4-6, в котором субъекту вводят химиотерапию, включающую гемцитабин и наб-паклитаксел.

8. Способ по любому из пп.4-6, в котором субъекту вводят химиотерапию, включающую 5-FU, лейковорин и липосомный иринотекан.

9. Способ по любому из пп.4-6, в котором субъекту вводят химиотерапию, включающую FOLFOX.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором инфузию анти-PD-1 антитела осуществляют в течение 30-60 мин и инфузию анти-CSF1R антитела осуществляют в течение 30-60 мин.

11. Способ по п.10, в котором инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-120 мин после окончания инфузии анти-PD-1 антитела.

12. Способ по п.11, в котором инфузию анти-CSF1R антитела начинают через 30-60 мин (например, 30 мин) после окончания инфузии анти-PD-1 антитела.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором субъект имеет неудачный опыт лечения рака поджелудочной железы стандартной терапией или которому не показано лечение стандартной терапией.

14. Способ по любому из пп.1-13, в котором субъект ранее получал терапию ингибитором PD-1/PD-L1.

15. Способ по п.14, в котором субъект не является адекватным респондером на ингибитор PD-1/PD-L1.

16. Способ по п.14 или п.15, в котором субъект является устойчивым к ингибитору PD-1/PD-L1, например после по меньшей мере 2 доз.

17. Способ по любому из пп.1-16, в котором субъект имеет локализованную аденокарциному поджелудочной железы.

18. Способ по любому из пп.1-16, в котором субъект имеет метастатическую аденокарциному под-



желудочной железы.

19. Способ по любому из пп.1-18, в котором у субъекта нет активного панкреатита или асцита степени 2 или выше.

20. Способ по любому из пп.1-19, в котором опухоль(и) поджелудочной железы субъекта является PD-L1-положительной.

21. Способ по любому из пп.1-20, в котором у субъекта снижается количество неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов в кровотоке после введения по меньшей мере одной дозы каждого из анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела.

22. Способ по п.21, в котором количество неклассических CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов снижается ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение 3 дней после введения первой дозы каждого из анти-CSF1R антитела и анти-PD-1 антитела и остается ниже 10 моноцитов на микролитр периферической крови в течение не менее 10 дней.

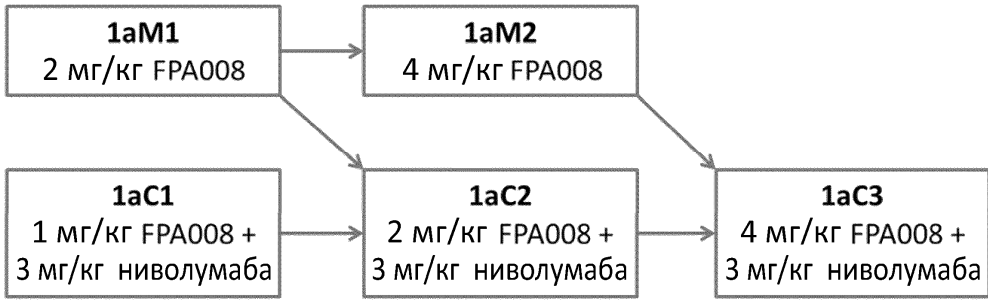
23. Способ по любому из пп.1-22, в котором у субъекта имеется запущенный рак поджелудочной железы.

24. Способ по любому из пп.1-23, в котором определено, что рак имеет мутационную нагрузку опухоли (TMB) менее 20 мутаций на мегабазу, менее 15 мутаций на мегабазу или менее 10 мутаций на мегабазу, определенную с помощью анализа F1CDx, и/или в котором определено, что рак имеет TMB менее 400, менее 300 или менее 200 миссенс-мутаций, определенных с помощью секвенирования полного экзона (WES).

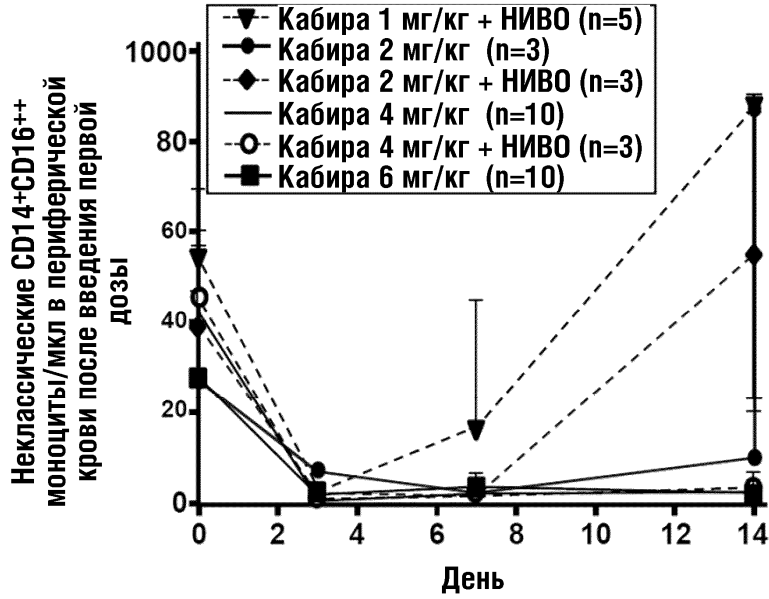
25. Способ по любому из пп.1-24, в котором рак поджелудочной железы у субъекта прогрессирует после по меньшей мере одного курса химиотерапии на основе гемцитабина или 5-фторурацила.

<b>Краткое описание дизайна исследования</b> <b>Оценки во время скрининга (все когорты): в течение 28 дней до введения</b> <b>первой дозы препарата</b> <b>Цикл=День 1 до Дня 14</b>	
<b>Фаза 1a</b> <b>1) Монаотерапия НuAB1</b> <b>2) НuAB1+Ниволумаб</b> <b>Эскалация дозы (три когорты)</b>	<b>Фаза 1b, Эскалация дозы</b> <b>при рекомендованной дозе</b> <b>комбинированной терапии</b> <b>НuAB1+Ниволумаб</b>
<b>Монаотерапия НuAB1 (q2w)</b> <b>Когорта 1aM1:</b> 2 мг/кг НuAB1 (FPA008) <b>Когорта 1aM2:</b> 4 мг/кг НuAB1 (6-12 пациентов с запущенными раковыми заболеваниями)	<b>Когорта 1b1:</b> плоскоклеточный/ неплоскоклеточный NSCLC (анти- PD-1 терапия, наивный вторая/ третья линия) <b>Когорта 1b2:</b> NSCLC (устойчивый к препаратам, нацеленным на PD-1) <b>Когорта 1b3:</b> меланома (анти-PD-1 терапия, наивная) <b>Когорта 1b4:</b> меланома (устойчивая к/рецидивная на фоне лечения препаратом, нацеленным на PD-1) <b>Когорта 1b5:</b> SCCHN (вторая линия) <b>Когорта 1b6:</b> рак поджелудочной железы (вторая линия) <b>Когорта 1b7:</b> колоректальный рак (третья линия) <b>Когорта 1b8:</b> GBM (первичный рецидив)м (Примерно 30 пациентов на когорту, общее количество - 240 пациентов)
<b>3+3 Эскалация дозы при</b> <b>Комбинированной терапии (q2w):</b> <b>Когорта 1aC1:</b> 1 мг/кг НuAB1+3 мг/кг ниволумаба <b>Когорта 1aC2:</b> 2 мг/кг НuAB1+3 мг/кг ниволумаба <b>Когорта 1aC3:</b> 4 мг/кг НuAB1+3 мг/кг ниволумаба (9-18 пациентов с запущенными раковыми заболеваниями)	<b>RD (рекомендованная доза)</b>
Визит завершения/досрочного прекращения лечения: 28 дней после введения последней дозы исследуемого препарата(ов)	

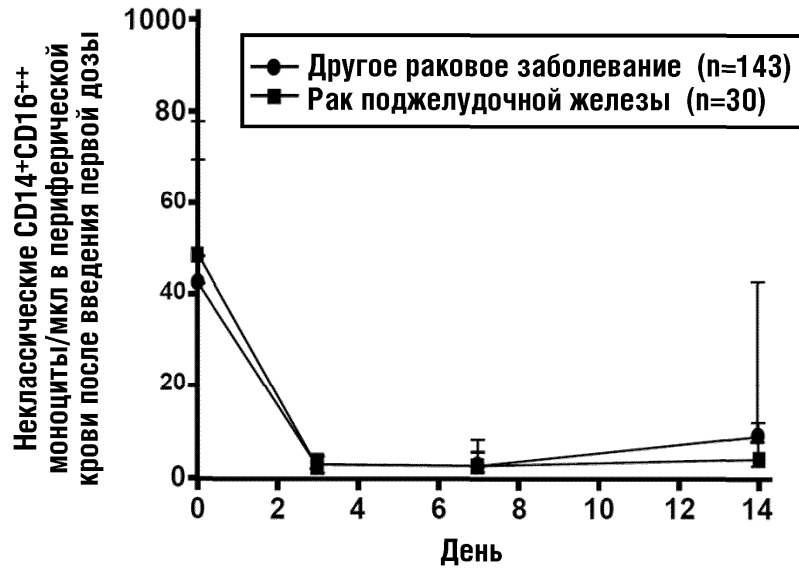
Фиг. 1



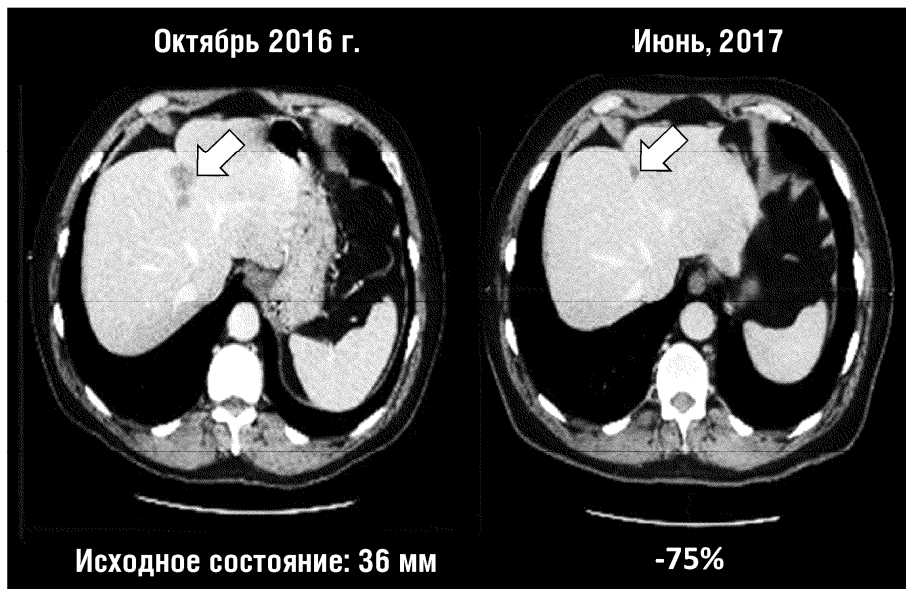
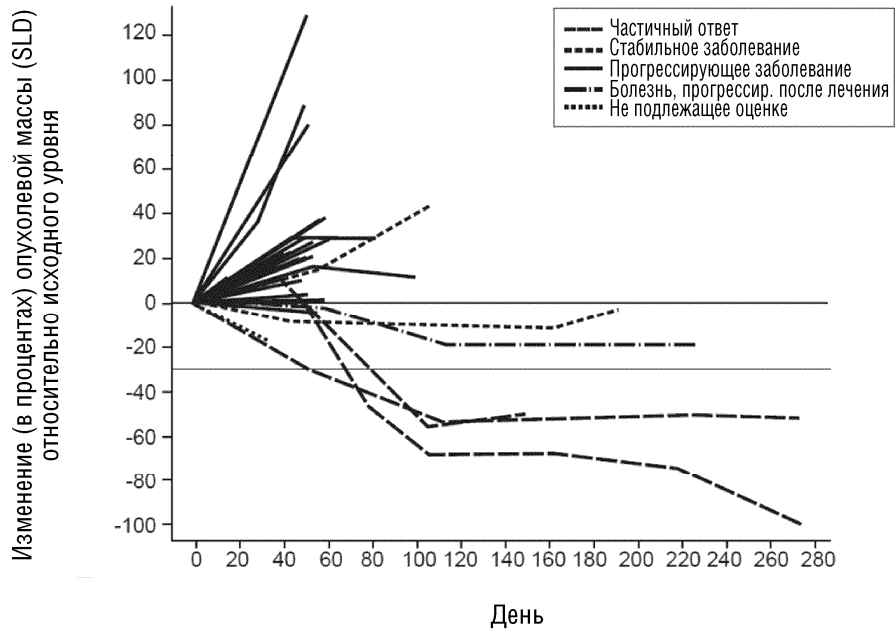
Фиг. 2



Фиг. 3А



Фиг. 3В



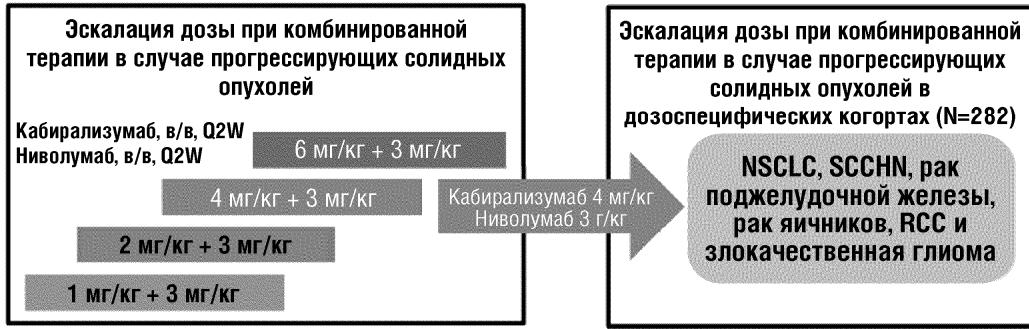
**Фаза 1а**

Эскалация дозы при монотерапии в случае прогрессирующих солидных опухолей

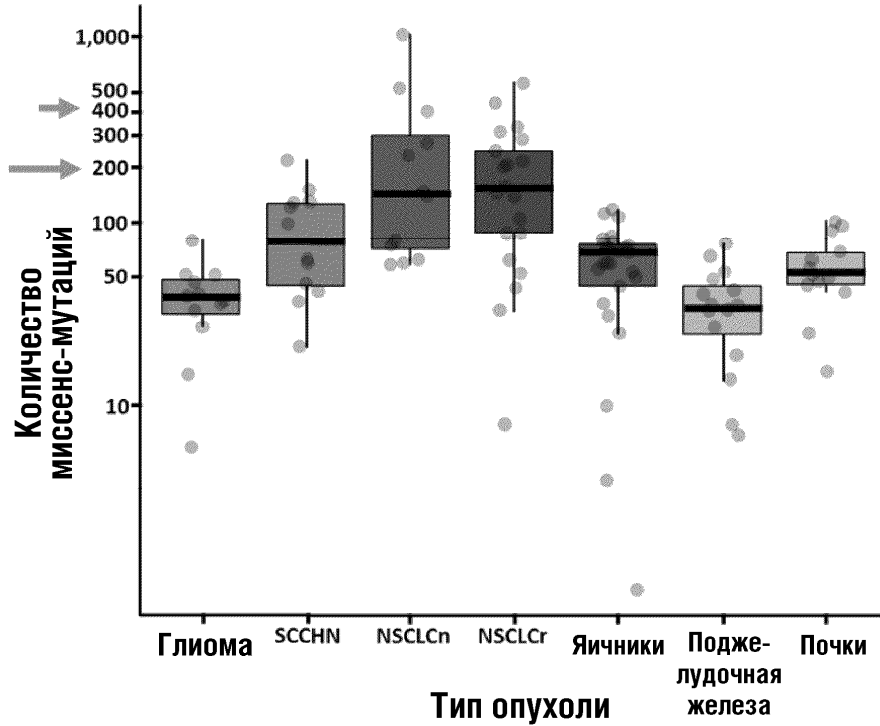
Кабирализумаб, в/в, Q2W



Фиг. 6А



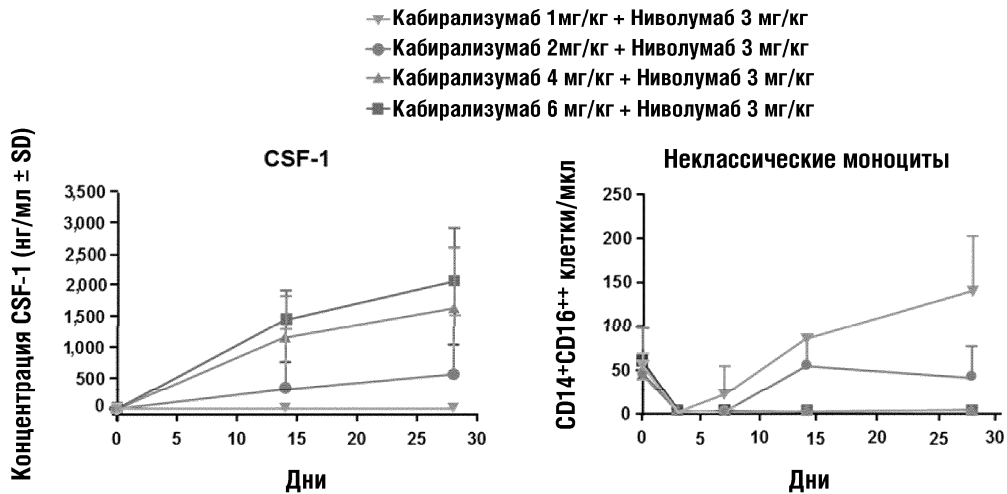
Фиг. 6В



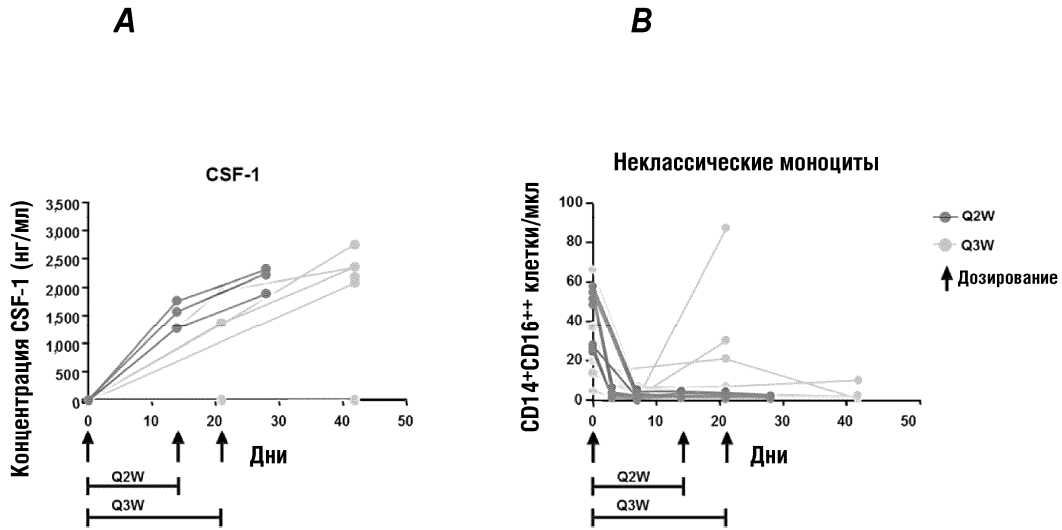
Фиг. 7

**A**

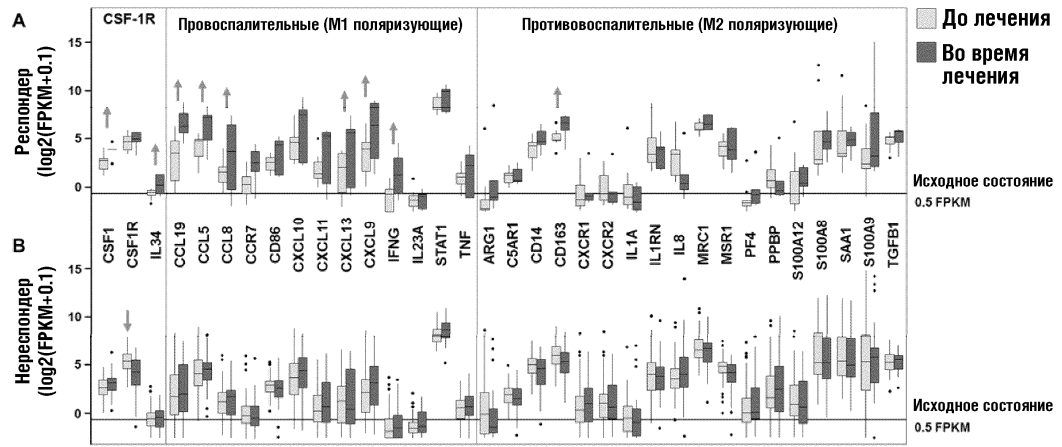
**B**



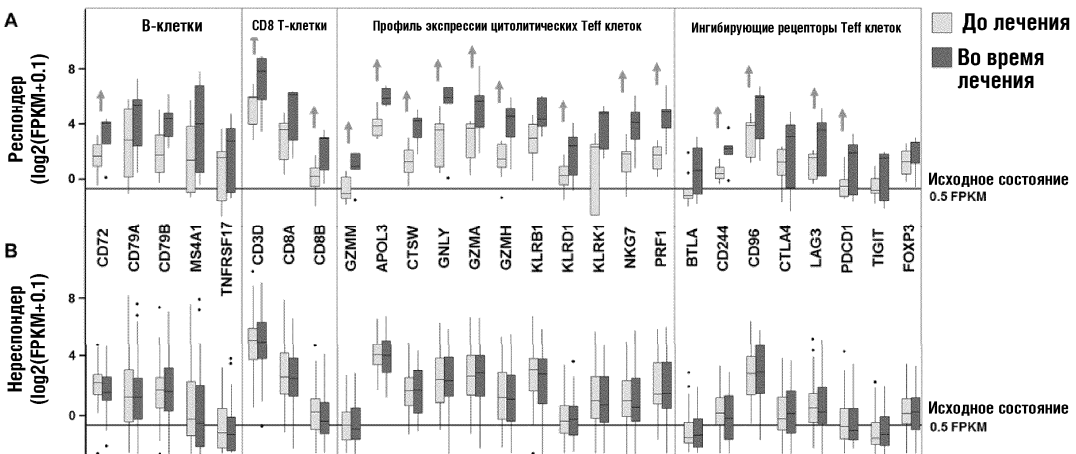
Фиг. 8



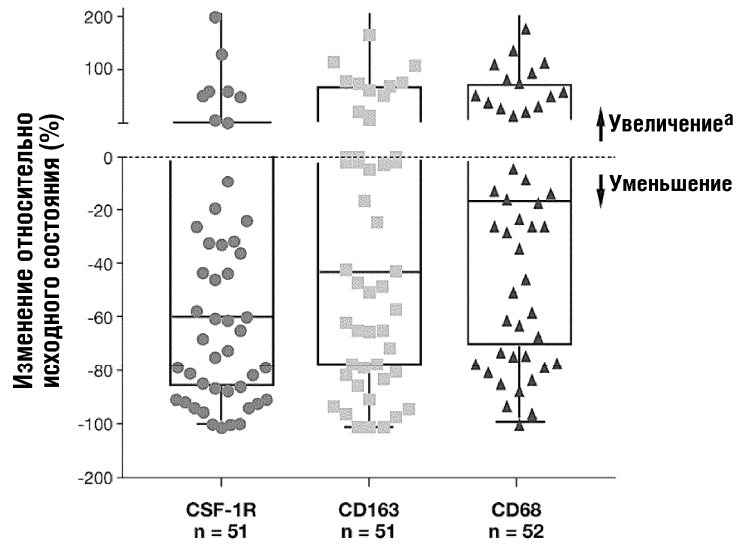
Фиг. 9



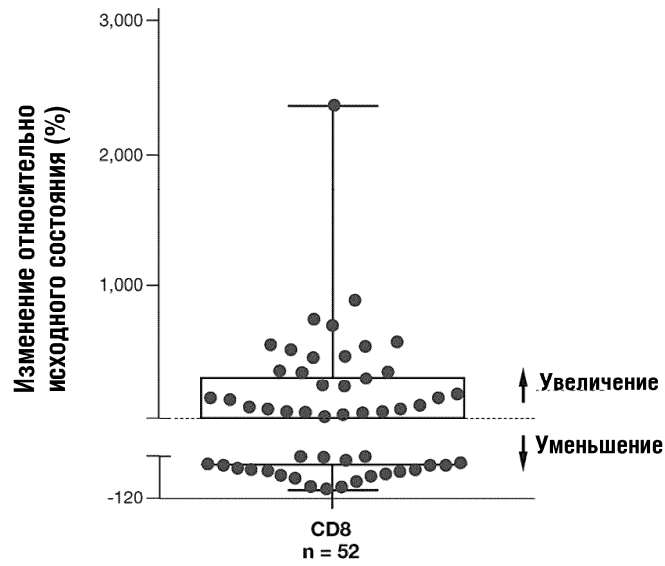
Фиг. 10



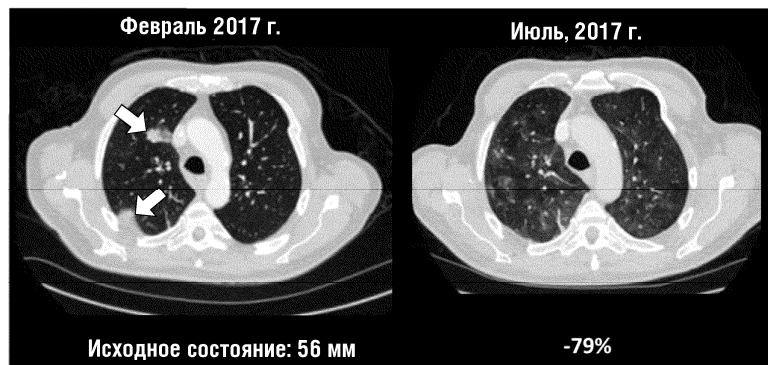
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14

