



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.20

(21) Номер заявки
201992594

(22) Дата подачи заявки
2018.05.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/503,879; 62/508,359; 62/556,255;

62/634,789; 62/646,332; 62/648,327

(32) 2017.05.09; 2017.05.18; 2017.09.08;

2018.02.23; 2018.03.21; 2018.03.26

(33) US

(43) 2020.03.20

(86) PCT/US2018/031876

(87) WO 2018/208968 2018.11.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ТЕСАРО, ИНК. (US); МЕРК ШАРП И
ДОУМ Б.В. (NL)**

(72) Изобретатель:

**Бобилев Дмитри, Дезьюб Брюс, Сунь
Пэн, Фергюсон Эндрю Р. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20170000885

WO-A1-2011153383

US-A1-20170049767

US-A1-20120269861

HEONG et al. "Update on immune checkpoint inhibitors in gynecological cancers", Journal of Gynecologic Oncology, 14 December 2016 (14.12.2016), Vol. 28, No. 2, Pgs. 1-19, entire document

US-A1-20160340428

"MSAC Application 1380: Germline BRCA mutation testing to determine eligibility for olaparib maintenance therapy in women with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (including fallopian tube or primary peritoneal cancer) with high grade serous features or a high grade serous component", Genetic testing for heritable mutations in the

BRCA1 and BRCA2 genes, eviQ Cancer Treatments Online, Cancer Institute NSW28, 28 February 2014 (28.02.2014), Vol. 4, Pgs. 1-32. Retrieved from Internet: <http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1380-public> on 25 June 2018 (25.06.2018), entire document

JAVLE et al. "The role of PARP in DNA repair and its therapeutic exploitation", British Journal of Cancer, 11 October 2011 (11.10.2011), Vol. 105, Iss. 8, Pgs. 1114-1122, entire document

WO-A1-2018005818

"Pembrolizumab Plus Niraparib Shows Promise in Ovarian Cancer," OncLive, 27 March 2018 (27.03.2018), Pgs. 1-2. Retrieved from the Internet: <https://www.onclive.com/conference-coverage/sgo-2018/pembrolizumab-plus-niraparib-shows-promise-in-ovarian-cancer> on 25 June 2018 (25.06.2018)

WO-A1-2015086473

DOMAGALA et al. "BRCA1/2-negative hereditary triple-negative breast cancers exhibit BRCAness", International Journal of Cancer, 10 December 2016 (10.12.2016), Vol. 140, Pgs. 1545-1550, entire document

US-A1-20150344968

MOSCHETTA et al. "BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer", Annals of Oncology, 31 March 2016 (31.03.2016), Vol. 27, No. 8, Pgs. 1448-1455, entire document

KONSTANTINOPOULOS et al. "Topacio: Preliminary activity and safety in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC) in a phase 1/2 study of niraparib in combination with pembrolizumab", Gynecologic Oncology, 25 June 2018 (25.06.2018), Vol. 149, Suppl. 1, Abstract only, Pg. 246, entire document

(57) В изобретении предлагаются способы лечения рецидивирующего рака (рецидивирующих раков) путем применения комбинированной терапии, включающей средство, которое ингибирует активацию сигнального пути рецептора программируемой гибели клеток типа 1 (PD-1), и средство, которое ингибирует активацию сигнального пути поли[ADP-рибоза]полимеразы (PARP).

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В заявке на данное изобретение испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/503879, поданной 9 мая 2017 г., предварительной заявки на патент США № 62/508359, поданной 18 мая 2017 г., предварительной заявки на патент США № 62/556255, поданной 8 сентября 2017 г., предварительной заявки на патент США № 62/634789, поданной 23 февраля 2018 г., предварительной заявки на патент США № 62/646332, поданной 21 марта 2018 г., и предварительной заявки на патент США № 62/648327, поданной 26 марта 2018 г., содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение путем ссылки во всей их полноте.

Предоставление перечня последовательностей в виде текстового файла в формате ASCII

Содержание следующего представленного текстового файла в формате ASCII включено в настоящее изобретение путем ссылки на него: читаемая с помощью компьютера форма (CRF) перечня последовательностей (имя файла: 757822000140SEQLIST.TXT, дата записи: 9 мая 2018 г., размер: 10 килобайт).

Уровень техники

Как представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, и, согласно прогнозам Американского онкологического общества "Рак. Факты и цифры. 2016", только в 2016 году в Соединенных Штатах Америки смертность от рака составит около 595690 человек (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение включает в себя признание того факта, что комбинированная терапия с применением средства, которое ингибирует активацию сигнального пути рецептора программируемой гибели клеток типа 1 (PD-1), и средства, которое ингибирует поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP), может применяться для лечения конкретных типов рака. В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака у субъекта, где рак является резистентным к препаратам платины, и субъект является BRCA-негативным, где способ включает применение к субъекту одной или обеих из терапии, которая ингибирует активацию сигнального пути PD-1 ("анти-PD-1 терапия"), и терапии, которая ингибирует PARP ("анти-PARP терапия"), в результате чего субъект подвергается лечению обеими терапиями.

Кроме того, в настоящем изобретении выдвигается предположение о том, что комбинированная терапия с использованием как средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, так и средства, которое ингибирует PARP, обеспечит возможность для снижения эффективной дозы одного или обоих средств.

Средства, которые ингибируют активацию сигнального пути PD-1, включают средства, которые связывают и блокируют PD-1 рецепторы на Т-клетках без инициирования передачи ингибирующего сигнала, средства, которые связывают PD-1 лиганды для предотвращения их связывания с PD-1, средства, которые позволяют достигать обоих эффектов, и средства, которые предотвращают экспрессию генов, кодирующих либо PD-1, либо естественные лиганды PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело. Антитела против PD-1 могут включать любой полипептид или полипептидный комплекс, который включает структурные элементы иммуноглобулина, достаточные для обеспечения специфического связывания. Примеры антител включают, но этим не ограничиваясь, моноклональные антитела, поликлональные антитела, фрагменты антител, такие как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты и выделенные CDR (комплементарно определяемые области) или их наборы; одноцепочечные Fvs; полипептид-Fc слияния; однодоменные антитела (например, акульи однодоменные антитела, такие как IgNAR, или их фрагменты); верблюжьих антитела; маскированные антитела (например, Probodies®); иммунофармацевтические средства на основе модульного белка малого размера ("SMIPs™"); одноцепочечные или тандемные диатела (TandAb®); VHHs; антикалины®; мини-антитела Nanobodies®; BiTE®s; белки с анкириновым повтором или DARPINs®; авимеры®; DARTs; TCR-подобные антитела; аднектины®; аффилины®; транс-антитела®; белки-миметики антител Affibodies®; TrimerX®; микробелки; финомеры®, центриины® и KALBITOR® (экаллантин). В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой моноклональное антитело или его производное. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой PD-1 антитело, PD-L1 антитело или его производное. PD-1 и PD-L1 антитела включают, например, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A317, BI 754091, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, LY3300054, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаб, средства для PD-L1 с размером молекул в диапазоне средних по величине значений молекулярных масс, PDR001, пембролизумаб, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, любое из антител, раскрытых в патентном документе WO 2014/179664 и любые их производные. В некоторых конкретных вариантах осуществления PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб или его производное. В некоторых конкретных вариантах осуществления средство включает комбинации средств, которые ингибируют активацию сигнального пути PD-1.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые ингибируют PARP, включают средства,

которые ингибируют PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах осуществления средства, которые ингибируют PARP, включают ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгат моноклонального антитела B3-LysPE40, MP 124, нирапариб (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариб (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R503, R554, рукапариб (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ол и их соли или производные. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой нирапариб ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2Н-индазол-2-ил}фенил]пиперидин) или его соль или производное. В некоторых конкретных вариантах осуществления средство включает комбинации средств, которые ингибируют PARP.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, вводят субъекту, который подвергается, подвергался или будет подвергаться лечению с помощью нирапароба, перорально активного ингибитора PARP. В некоторых конкретных вариантах осуществления пембролизумаб вводят субъекту, который подвергается, подвергался или будет подвергаться лечению с помощью нирапароба. В некоторых конкретных вариантах осуществления нирапариб вводят субъекту, который подвергается, подвергался или будет подвергаться лечению с помощью пембролизумаба.

В некоторых вариантах осуществления типы рака, подвергаемые лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, включают эндометриальный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак фаллопиевой трубы, первичный перитонеальный рак, рак толстой кишки, плоскоклеточную карциному аногенитальной области, меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнной железы, рак пищевода, плоскоклеточную карциному области головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому и опухоль кровеносной ткани, такую как множественная миелома, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина/первичная медиастинальная В-клеточная лимфома и хронический миелолейкоз. Другие типы рака, которые подвергают лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, могут включать рак яичка и онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (т.е. рак тонкой кишки, рак прямой кишки).

В некоторых вариантах осуществления типы рака, подвергаемые лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, включают онкологические заболевания репродуктивной системы у женщин. В некоторых вариантах осуществления онкологические заболевания репродуктивной системы у женщин включают, но этим не ограничивая, рак яичников, рак фаллопиевой трубы (фаллопиевых труб), перитонеальный рак и рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления субъект является BRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является gBRCA-негативным, tBRCA-негативный или sBRCA-негативный. В некоторых вариантах осуществления субъект является tBRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является резистентным к препаратам платины, и субъект является BRCA-негативным.

В некоторых вариантах осуществления способ включает применение к субъекту одного или обеих из терапии, которая ингибирует активацию сигнального пути рецептора программируемой гибели клеток типа 1 (PD-1) ("анти-PD-1 терапия"), и терапии, которая ингибирует поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP) ("анти-PARP терапия"), в результате чего субъект подвергается лечению обеими терапиями. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак представляет собой гинекологический рак или рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак выбирают из рака яичников, рака шейки матки, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака и трижды негативного рака молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак является раком с негативным PD-L1 статусом.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапия включает введение средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело против PD-1. В некоторых конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой имитатор антитела против PD-1 для введения животному (например, мышинное антитело для введения мыши или крысе). В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 предназначено

для введения человеку.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из BGB-A317, BI 754091, IB1308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 и их производных. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб или его производное.

В некоторых вариантах осуществления терапия анти-PD-1 препаратом включает введение анти-PD-L1/L2 средства. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1/L2 средство представляет собой антитело против PD-L1. В некоторых конкретных вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой имитатор антитела против PD-1 для введения животному (например, мышинное антитело для введения мыши или крысе). В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 предназначено для введения человеку. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, LY3300054, средства для PD-L1 с размером молекул в диапазоне средних по величине значений молекулярных масс или их производные.

В некоторых вариантах осуществления анти-PARP терапия включает введение средства, которое ингибирует PARP. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, выбирают из группы, состоящей из ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклонального антитела B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и солей или производных приведенных выше веществ. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой нирапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой комбинацию средств.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или обеих из анти-PD-1 терапии и анти-PARP терапии, в результате чего субъект подвергается лечению обеими терапиями, при этом каждую или обе анти-PD-1 терапии и анти-PARP терапии проводят в соответствии со схемой лечения, которая включает по меньшей мере один цикл лечения продолжительностью 2-12 недель. Продолжительность лечения должна определяться лечащим врачом. В вариантах осуществления лечение может продолжаться на протяжении всего периода развития заболевания или до момента проявления токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения имеет продолжительность 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель или 8 недель. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию и анти-PARP терапию проводят повторяющимися циклами продолжительностью 21 день. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в первый день первого цикла. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в первый день следующего цикла. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в промежутке времени между первым и третьим днем перед следующим циклом или после первого дня следующего цикла.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг пембролизумаба или 2 мг/кг пембролизумаба. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят внутривенно. В соответствующих вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят внутривенно на протяжении приблизительно 30 мин.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в дозе, которая эквивалентна 3 мг/кг или 240 мг ниволумаба. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят внутривенно. В соответствующих вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят внутривенно на протяжении приблизительно 60 мин.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, вводят в дозе, которая меньше дозы, одобренной FDA (Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США). В соответствующих вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, может быть введено в дозе, которая меньше дозы, одобренной FDA в случае применения средства при монотерапии. В вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой нирапариб, и нирапариб вводят в дозе, которая меньше дозы, одобренной FDA. В соответствующих вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, которая меньше дозы, одобренной FDA в случае применения средства при монотерапии. В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, которая меньше чем 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, вводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг нирапариба, один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления дозу 100 или 200 мг нирапариба вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия по настоящему изобретению, которая включает проведение одной или обеих из анти-PD-1 терапии и анти-PARP терапии, в результате чего субъект подвергается лечению обоими терапиями, включает лечение при дозе, которая эквивалентна 200 мг нирапариба один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления показано, что лечение с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению позволяет достигать положительного клинического результата у определенного процента пациентов. В некоторых вариантах осуществления показано, что лечение по настоящему изобретению позволяет достигать положительного клинического результата у 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90% пациентов. В некоторых вариантах осуществления показано, что лечение по настоящему изобретению позволяет достигать положительного клинического результата у числа пациентов в диапазоне, ограниченном нижним пределом и верхним пределом, при этом верхний предел составляет большую величину, чем нижний предел. В некоторых вариантах осуществления нижний предел может приблизительно составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35 или 40% пациентов. В некоторых вариантах осуществления верхний предел может приблизительно составлять 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 85 или 90% пациентов. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой стабилизацию заболевания ("SD"), частичный ответ ("PR") и/или полный ответ ("CR").

В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению по настоящему изобретению, является рефрактерным к препаратам платины.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с использованием одного или более методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с использованием одного или более методов лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной, двух, трех, четырех или пяти линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной или двух линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной линии предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием двух линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия представляет собой цитотоксическую терапию. В некоторых вариантах осуществления цитотоксическая терапия включает химиотерапию.

В некоторых вариантах осуществления, в которых субъект был подвергнут лечению с использованием по меньшей мере двух линий предшествующей терапии на основе препаратов платины, рак прогрессировал в течение шести месяцев после проведения последней линии предшествующей терапии на основе препаратов платины.

В некоторых вариантах осуществления, в которых субъект был подвергнут лечению с использованием по меньшей мере двух линий предшествующей терапии на основе препаратов платины, рак прогрессировал в течение 30 дней после проведения последней линии предшествующей терапии на основе препаратов платины.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения рака, где способ включает проведение субъекту как анти-PD-1 терапии, так и анти-PARP терапии.

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, где способ включает введение субъекту одного или обоих из средств, средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, и средство, которое ингибирует PARP, в результате чего субъект подвергается лечению обоими лекарственными средствами, где субъект подвергается лечению с помощью средства, которое ингибирует PARP, при дозе, которая меньше дозы, одобренной FDA. В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует PARP, и средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, где субъект является BRCA-негативным и рак является PD-L1-негативным. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины.

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует PARP, и средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, где средства вводят субъекту незави-

симо от статуса системы репарации ДНК и, необязательно, независимо от статуса BRCA. В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует PARP, и средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, где введение средств субъекту начинают проводить до определения статуса системы репарации ДНК у субъекта или статуса BRCA у субъекта. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины.

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества средства, которое ингибирует PARP, и средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, где введение средств субъекту начинают проводить при отсутствии результатов определения статуса системы репарации ДНК у субъекта или статуса BRCA у субъекта. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины.

В некоторых вариантах осуществления субъект является BRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является gBRCA-негативным, tBRCA-негативным или sBRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является tBRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рак является PD-L1-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является BRCA-негативным и подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии является PD-L1-негативным.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с использованием одного или более других методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с использованием одного или более методов лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной, двух, трех, четырех или пяти линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной или двух линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной линии предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием двух линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия представляет собой цитотоксическую терапию. В некоторых вариантах осуществления цитотоксическая терапия включает химиотерапию.

В некоторых вариантах осуществления, в которых субъект был подвергнут лечению с использованием по меньшей мере двух линий предшествующей терапии на основе препаратов платины, рак прогрессировал в течение шести месяцев после проведения последней линии предшествующей терапии на основе препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления, в которых субъект был подвергнут лечению с использованием по меньшей мере двух линий предшествующей терапии на основе препаратов платины, рак прогрессировал в течение в течение 30 дней после проведения последней линии предшествующей терапии на основе препаратов платины.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP вводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг нирапариба в сутки. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, выбирают из группы, состоящей из ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклонального антитела B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и солей или производных любых из приведенных выше веществ. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления малую молекулу, которая ингибирует PARP, выбирают из группы, состоящей из нирапариба, олапариба, рукапариба, талазопариба, велипариба и их солей или производных. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой нирапариб или его соль или производное.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело против PD-1, выбранное из группы, состоящей из BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 и их производных. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб или его производное.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапия включает введение анти-PD-L1/L2 средства. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1/L2 средство представляет собой антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, LY3300054, средства для PD-L1 с размером молекул в диапазоне средних по величине значений молекулярных масс или их производные.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает проведение одной или обеих из анти-PD-1 терапии и анти-PARP терапии, в результате чего субъект подвергается лечению обеими терапиями, где каждая или как анти-PD-1 терапия, так и анти-PARP терапия проводятся в соответствии со схемой лечения, которая включает по меньшей мере один цикл лечения продолжительностью 2-12 недель.

Продолжительность лечения должна определяться лечащим врачом. В вариантах осуществления лечение может продолжаться на протяжении всего периода развития заболевания или до момента проявления токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения имеет продолжительность 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель или 8 недель. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию и анти-PARP терапию проводят повторяющимися циклами продолжительностью 21 день. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в первый день первого цикла. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в первый день следующего цикла. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в промежутке времени между первым и третьим днем перед следующим циклом или после первого дня следующего цикла.

В некоторых вариантах осуществления цикл лечения составляет по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает по меньшей мере 3, 4, 5, 6 или более циклов лечения. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает по меньшей мере 3 цикла лечения.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг пембролизумаба или 2 мг/кг пембролизумаба. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят внутривенно. В соответствующих вариантах осуществления, анти-PD-1 терапию проводят внутривенно на протяжении приблизительно 30 мин.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят в дозе, которая эквивалентна 3 мг/кг или 240 мг ниволумаба. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1 терапию проводят внутривенно. В соответствующих вариантах осуществления, анти-PD-1 терапию проводят внутривенно на протяжении приблизительно 60 мин.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает лечение, в результате которого субъект получают повышенную дозу средства, которое ингибирует PARP, если все анализы, проведенные у субъекта в течение одного или более циклов, давали следующие значения: гемоглобин ≥ 9 г/дл, тромбоциты $\geq 100,000$ /мкл и нейтрофилы ≥ 1500 /мкл. В некоторых вариантах осуществления дозу средства, которое ингибирует PARP, увеличивают после двух циклов. В некоторых соответствующих вариантах осуществления, повышенная доза средства, которое ингибирует PARP, является FDA-одобренной дозой. В некоторых вариантах осуществления повышенная доза средства, которое ингибирует PARP, является FDA-одобренной дозой при применении средства в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления повышенная доза средства, которое ингибирует PARP, эквивалентна 300 мг нирапариба.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает лечение, в результате которого субъект получает дозу, эквивалентную 100, 200 или 300 мг нирапариба в сутки.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, имеет рак, выбранный из эндометриального рака, рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака, рака толстой кишки, плоскоклеточной карциномы аногенитальной области, меланомы, почечно-клеточной карциномы, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака желчного пузыря, рака печени, рака щитовидной железы, рака гортани, рака слюнной железы, рака пищевода, плоскоклеточной карциномы области головы и шеи, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, карциномы из клеток Меркеля, саркомы и опухоли кроветворной ткани, такой как множественная миелома, В-клеточная лим-

фома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина/первичная медиастинальная В-клеточная лимфома и хронический миелолейкоз. Другие типы рака могут включать рак яичка и онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (т.е. рак тонкой кишки, рак прямой кишки). В некоторых вариантах осуществления тип рака для лечения выбирают из рака яичников, рака шейки матки, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака и трижды негативного рака молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является раком, рефрактерным к препаратам платины.

В некоторых вариантах осуществления субъект является BRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является gBRCA-негативным, tBRCA-негативным или sBRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является tBRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является BRCA-негативным, и подвергаемый лечению рак с использованием комбинированной терапии является PD-L1-негативным.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с использованием одного или более других методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с использованием одного или более методов лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной, двух, трех, четырех или пяти линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной или двух линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием одной линии предшествующей терапии.

В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергали лечению с использованием двух линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия представляет собой цитотоксическую терапию. В некоторых вариантах осуществления цитотоксическая терапия включает химиотерапию. В некоторых вариантах осуществления, в которых субъект был подвергнут лечению с использованием по меньшей мере двух линий предшествующей терапии на основе препаратов платины, рак прогрессировал в течение шести месяцев после проведения последней линии предшествующей терапии на основе препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления, в которых субъект был подвергнут лечению с использованием по меньшей мере двух линий предшествующей терапии на основе препаратов платины, рак прогрессировал в течение в течение 30 дней после проведения последней линии предшествующей терапии на основе препаратов платины.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения рака, где способы включают введение субъекту обоих средств, средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, и средства, которое ингибирует PARP.

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рецидивирующего рака, где способ включает введение субъекту одного или обоих из антитела против PD-1 и нирапариба, в результате чего субъект подвергается лечению обоими, где рак представляет собой гинекологический рак или рак молочной железы и где продемонстрировано, что лечение позволяет достигать положительного клинического результата у определенного процента пациентов, где положительный клинический результат представляет собой или включает стабилизацию заболевания ("SD"), частичный ответ ("PR") и/или полный ответ ("CR"). В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак для лечения выбирают из рака яичников, рака шейки матки, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака и трижды негативного рака молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак для лечения с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению является резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак для лечения с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергаемый лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, является BRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является gBRCA-негативным, tBRCA-негативным или sBRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления субъект является tBRCA-негативным. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению рецидивирующий рак является PD-L1-негативным. В некоторых вариантах осуществления подвергаемый лечению субъект с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению является tBRCA-негативным, и подвергаемый лечению рецидивирующий рак с использованием комбинированной терапии является PD-L1-негативным.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения рецидивирующего рака включает стадию введения композиции, которая доставляет антитело против PD-1 субъекту, которому был уже введен или будет введен нирапариб. В некоторых вариантах осуществления стадия введения включает введение

композиции, нирапариб субъекту, которому было уже введено или будет введено антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат был продемонстрирован по меньшей мере у 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% пациентов. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат был продемонстрирован у 10% пациентов. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает SD, и по меньшей мере у 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% пациентов достигается SD. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает SD, и по меньшей мере у 10% пациентов достигается SD. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает PR, и по меньшей мере у 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% пациентов достигается по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает PR, и у 10% пациентов достигается по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает CR, и по меньшей мере у 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% пациентов достигается по меньшей мере CR. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает CR, и у 10% пациентов достигается по меньшей мере CR. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат был продемонстрирован у 20% пациентов. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает SD, и по меньшей мере у 20% пациентов достигается SD. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат представляет собой или включает PR, и у 20% пациентов достигается по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления положительный клинический результат определяют в соответствии с системой критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)) на терапию.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения рецидивирующего рака включает введение субъекту как антитело против PD-1, так и нирапариб. В некоторых вариантах осуществления предлагаются способы лечения рецидивирующего гинекологического рака или рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления было продемонстрировано, что в результате лечения достигается общая процентная доля пациентов с объективным ответом, составляющая по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50 или 60%. В некоторых вариантах осуществления было продемонстрировано, что в результате лечения достигается общая процентная доля пациентов с объективным ответом, составляющая по меньшей мере 30%.

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рецидивирующего гинекологического рака или рака молочной железы, включающий введение субъекту одного или обоих из антитела против рецептора программируемой гибели клеток типа 1 (PD-1) и нирапариба, в результате чего субъект подвергается лечению обоими, где было продемонстрировано, что в результате лечения достигается общая процентная доля пациентов с объективным ответом, составляющая по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления ответ оценивается по меньшей мере как SD. В некоторых вариантах осуществления ответ оценивается как снижение концентрации СА-125 в сыворотке крови. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак выбирают из рака яичников, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака или трижды негативного рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак представляет собой серозный рак высокой степени злокачественности или рецидивирующий рак высокой степени злокачественности преимущественно с серозной гистологией. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак является резистентным к препаратам платины на момент начала лечения. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины на момент начала лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта ранее достигался ответ на терапию на основе препаратов платины, который сохранялся в течение по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой серозный рак яичников высокой степени злокачественности или рак яичников высокой степени злокачественности с преимущественно серозной гистологией. В некоторых вариантах осуществления рак яичников является резистентным к препаратам платины на момент начала лечения. В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины на момент начала лечения. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергаемый лечению любым из способов по изобретению, имеет, по меньшей мере, одну мутацию в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергаемый лечению любым из способов по изобретению, характеризуется отсутствием мутации в BRCA1 и BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергаемый лечению любым из способов по изобретению, является человеком.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой i) рак, связанный с высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB); ii) рак, который является микросателлитно-стабильным (MSS); iii) рак, который характеризуется микросателлитной нестабильностью; iv) рак, который имеет статус высокой

микросателлитной нестабильности (MSI-H); v) рак, который имеет статус низкой микросателлитной нестабильности (MSI-L); vi) рак, связанный с высокой TMB и MSI-H; vii) рак, связанный с высокой TMB и MSI-L или MSS; viii) рак, который имеет дефектную систему репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в ДНК; ix) рак, который имеет дефект в гене репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в ДНК; x) гипермутированный рак; xi) рак, включающий мутацию в полимеразе дельта (POLD); xii) рак, включающий мутацию в полимеразе эpsilon (POLE); xiii) рак, который имеет нарушение гомологической рекомбинационной репарации/нарушение гомологической репарации ("HRD") или характеризуется мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR); xiv) аденокарциному, эндометриальный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак фаллопиевой трубы, рак яичка, первичный перитонеальный рак, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак тонкой кишки, плоскоклеточную карциному заднепроходного отверстия, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища, плоскоклеточную карциному женских наружных половых органов, саркому мягких тканей, меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному области головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому, глиобластому, опухоль кроветворной ткани, множественную миелому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, хронический миелолейкоз, острый миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинскую лимфому, нейробластому, опухоль центральной нервной системы, врожденную диффузную глиому моста головного мозга (DIPG), саркому Юинга, эмбриональную рабдомиосаркому, остеосаркому или опухоль Вильмса; или xv) рак по пункту xiv), где рак является MSS или MSI-L, характеризуется микросателлитной нестабильностью, является MSI-H, имеет высокую TMB, имеет высокую TMB и является MSS или MSI-L, имеет высокую TMB и является MSI-H, имеет дефектную систему репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в ДНК, имеет дефект в гене репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в ДНК, является гипермутированным раком, является HRD или HRR раком, включает мутацию в полимеразе дельта (POLD) или включает мутацию в полимеразе эpsilon (POLE).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, эндометриальный рак, рак яичников или карциному из клеток Меркеля. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, эндометриальный рак, почечно-клеточную карциному, рак шейки матки, рак желудка, колоректальный рак или трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, который имеет нарушение гомологической рекомбинационной репарации/нарушение гомологической репарации ("HRD") или характеризуется мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эндометриальный рак, необязательно, MSI-H или MSS/MSI-L эндометриальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой MSI-H рак, включающий мутацию в POLE или POLD, необязательно, MSI-H неэндометриальный рак, включающий мутацию в POLE или POLD. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, необязательно, трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников, необязательно, эпителиальный рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, необязательно, немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному заднепроходного отверстия, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища или плоскоклеточную карциному женских наружных половых органов. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелолейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой опухоль центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой врожденную диффузную глиому моста головного мозга (DIPG). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому Юинга. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эмбриональную рабдомиосаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому мягких тканей. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейомиосаркому.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведены кривые роста опухоли у мышей, подвергнутых лечению с помощью плацебо, антитела против PD-1 (5 мг/кг, дважды в неделю (BIW)), нирапариба (50 мг/кг, QD) или нирапариба (50 мг/кг, один раз в сутки (QD)) в комбинации с антителом против PD-1 (5 мг/кг, BIW). Конечные результаты воздействия комбинированной терапии отмечены стрелкой.

На фиг. 2 приведены кривые роста опухоли у мышей, подвергнутых лечению с помощью плацебо, антитела против PD-1 (5 мг/кг, BIW), нирапариба (25 мг/кг, QD), или нирапариба (25 мг/кг, QD) в комбинации с антителом против PD-1 (5 мг/кг, BIW). Конечные результаты воздействия комбинированной терапии отмечены стрелкой.

На фиг. 3 графически представлен план клинического исследования.

На фиг. 4 в графическом виде представлены результаты по наибольшему процентному изменению размера поражения у пациентов, отобранных для участия в фазе 1 клинического исследования.

На фиг. 5A и 5B в графическом виде представлены результаты по наибольшему процентному изменению размера поражения у пациентов, отобранных для участия в фазе 2 клинического исследования, с рецидивирующим резистентным к препаратам платины раком яичников (OC) и распространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы (TNBC) соответственно.

На фиг. 6 в графическом виде представлены данные по пациентам, имеющим статус восприимчивости к лечению препаратами платины на основе такого прогностического фактора, как бесплатиновый интервал (PFI), при применении самой современной линии терапии на основе препаратов платины.

На фиг. 7 в графическом виде представлены данные по продолжительности лечения пациентов, демонстрировавших полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или стабилизацию заболевания.

На фиг. 8 в графическом виде представлены данные по ответу на терапию, наблюдаемому у пациентов с раком яичников, классифицированных по статусу биомаркера.

На фиг. 9 в графическом виде представлены данные по ответу на терапию, наблюдаемому у каждого пациента с резистентностью к препаратам платины.

На фиг. 10 в графическом виде представлены данные по ответу на терапию, наблюдаемому у каждого пациента, характеризовавшегося прогрессированием заболевания в течение 30 дней после проведения последней (самой современной) линии терапии на основе препаратов платины (рак, подвергаемый лечению по настоящему изобретению, представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины).

Подробное описание конкретных вариантов осуществления

Определения.

Используемый в изобретении термин "введение" обычно относится к введению композиции субъекту или в систему. Обычным специалистам в этой области хорошо известен целый ряд способов, которые могут быть использованы, при соответствующих обстоятельствах, для введения субъекту, например, пациенту (например, человеку). Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть окулярным, пероральным, парентеральным, местным и другим подобным. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, путем бронхиальной инстилляцией), буккальным, дермальным (которое может представлять собой или включать, например, одно или более из местных применений на коже, интрадермальное, внутримоножное, трансдермальное, и другие подобные), энтеральным, интраартериальным, интрадермальным, внутрижелудочным, внутримозговым, внутримышечным, интраназальным, интраперитонеальным, интратекальным, внутривенным, интравентрикулярным, внутрь конкретного органа (например, внутривисцерально), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляцией), вагинальным, витреальным и другими подобными. В некоторых вариантах осуществления введение может включать дозирование, которое является интермиттирующим (например, множество доз, разделенных по времени) и/или периодическим (например, индивидуальные дозы, разделенные одинаковым промежутком времени) дозированием. В некоторых вариантах осуществления введение может включать непрерывное дозирование (например, перфузию) в течение, по меньшей мере, выбранного периода времени.

Используемые в изобретении термины "лекарственная форма" или "лекарственная форма с разовой дозой" относятся к физически дискретной единице действующего средства (например, терапевтического или диагностического средства) для введения субъекту. Обычно каждая такая единица содержит заданное количество действующего средства. В некоторых вариантах осуществления такое количество является величиной разовой дозы (или цельной ее части), подходящей для введения в соответствии со схемой лечения, которая была определена с учетом достижения требуемого или положительного результата при введении соответствующей группе пациентов (т.е. в соответствии со схемой лечения). Для обычных специалистов в этой области является очевидным, что суммарное количество терапевтической композиции или средства, вводимое конкретному субъекту, определяется одним или более лечащими врачами, и оно может включать введение нескольких лекарственных форм.

Используемый в изобретении термин "режим дозирования" относится к совокупности разовых доз (обычно более чем одной), которые вводят индивидуально субъекту, обычно разделено одним или более промежутками времени. В некоторых вариантах осуществления данное терапевтическое средство вводят

в соответствии с режимом дозирования, который может включать в себя одну или более доз. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает множество доз, каждая из которых разделена во времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления индивидуальные дозы разделены друг от друга промежутком времени одинаковой продолжительности; в некоторых вариантах осуществления, режим дозирования включает множество доз, где дозы разделены промежутками времени различной продолжительности. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает дозы с одинаковым количеством. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает дозы с различными количествами. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает, по меньшей мере, одну дозу, где доза включает одну разовую дозу терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает, по меньшей мере, одну дозу, где доза включает две или более разовые дозы терапевтического средства. Например, доза 250 мг может быть введена в виде одной разовой дозы по 250 мг или в виде двух разовых доз по 125 мг. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования связан или позволяет достигать требуемого или положительного результата при введении соответствующей группе пациентов (т.е. представляет собой схему лечения).

Используемая в изобретении фраза "FDA-одобренная доза" относится к дозе или режиму дозирования средства, которые определены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США ("FDA") как характеризующиеся достаточной безопасностью и эффективностью и соответствующие требованиям FDA для получения разрешения на продажу лекарственных препаратов на рынке страны. В некоторых вариантах осуществления безопасность и эффективность дозы или режима дозирования средства оценивали путем проведения одного или более клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления разрешение FDA на продажу лекарственного препарата на рынке страны было выдано для средства для одного или более показаний к применению. В некоторых конкретных вариантах осуществления разрешение FDA на продажу лекарственного препарата на рынке страны было выдано для средства для лечения рака.

Используемый в изобретении термин "пациент", "субъект" или "подвергаемый испытаниям субъект" относится к любому организму, в который вводят в соответствии с настоящим изобретением соединение или соединения, описанные в изобретении, например, с экспериментальными, диагностическими, профилактическими и/или терапевтическими целями. Примеры субъектов включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, собаки, кошки, лошади, крупный рогатый скот, свиньи, олени, низшие приматы и люди; насекомых; червей; птиц; пресмыкающихся; земноводных и других подобных животных). В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект может страдать и/или быть подвержен заболеванию, нарушению и/или состоянию (например, раку). В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек, у которого был диагностирован рак. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек, обладающий одним или более женскими половыми органами. В некоторых вариантах осуществления пациентом является особь женского пола (т.е., женщина), у которой был диагностирован гинекологический рак или рак молочной железы (например, такой рак, как рак яичников, рак фаллопиевой трубы (фаллопиевых труб), перитонеальный рак и рак молочной железы). Используемый в изобретении термин "обследуемая группа пациентов" или "группа обследуемых пациентов" относится к множеству пациентов или субъектов.

Используемый в изобретении термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства, которое обеспечивает достижение требуемого эффекта, ради которого его вводили. В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, которое является достаточным, при введении группе пациентов, страдающих или подверженных заболеванию, нарушению и/или состоянию, в соответствии со схемой лечения, для лечения заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое уменьшает частоту возникновения и/или тяжесть, и/или предотвращает или задерживает начало проявления одного или более симптомов заболевания, нарушения и/или состояния. Для обычных специалистов в этой области является очевидным, что термин "терапевтически эффективное количество" не подразумевает фактического излечения заболевания, нарушения и/или состояния у конкретного индивидуума. Более правильно говорить о том, что терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое обеспечивает достижение конкретного требуемого фармакологического ответа у значительного числа субъектов, когда его вводят пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, измеряемое в одной или более конкретных тканях (например, в ткани, подверженной воздействию заболевания, нарушения или состояния) или жидкостях (например, в крови, слюне, сыворотке крови, поте, слезах, моче, и других физиологических жидкостях). Для обычных специалистов в этой области является очевидным, что, в некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество конкретного средства или терапевтического препарата может быть приготовлено и/или введено в форме разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное средство может быть приготовлено и/или введено в виде множества доз, например, в качестве части схемы лечения. В некоторых вариантах осуществления комбинирование анти-PD-1 терапии и

анти-PARP терапии является терапевтически эффективным. В некоторых вариантах осуществления комбинирование средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, и средства, которое ингибирует PARP, является терапевтически эффективным.

Используемый в изобретении термин "CA-125" обозначает раковый антиген 125. Тест на CA-125 используют для измерения количества белка CA-125 в крови пациента. Тест на CA-125 может быть использован для мониторинга конкретных типов рака во время и после лечения, включая использование для оценки пролонгации выживаемости без прогрессирования заболевания. В некоторых случаях тест на CA-125 может быть использован для обнаружения ранних признаков рака яичников у женщин с очень высоким риском возникновения этого заболевания.

Используемый в изобретении термин "химиотерапевтическое средство" относится к химическому лекарственному средству, которое ингибирует пролиферацию, рост, жизненный цикл и/или метастатическую активность раковых клеток. Примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и цитоксан® циклосфосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины (например, алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтиленфосфорамид и триметилломеламин); ацетогенины; дельта-9-тетрагидроканнабинол (например, дронабинол, маринол®); бета-лапахон; лапахол; колхицины; бетулиновую кислоту; камптотецин (в том числе синтетический аналог топотекан (гикамтин®), СРТ-11 (иринотекан, камптосар®), ацетилкамптотецин, скополектин и 9-аминокаптотецин); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (в том числе его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); подофиллотоксин; подофилиновую кислоту; тенипозид; криптофицины (например, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодистиин; спонгиастатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретамин оксида гидрохлорид, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; ап эсперамицин; а также хромофор неокарциностатина и родственные хромопротеиновые хромофоры эндиновых антибиотиков), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминимицин, карцинофилин, хромомицинин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, адриамицин" доксорубицин (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицин, пепломицин, потфиروмицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберсидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналиновые средства, такие как аминоклугетимид, митотан, трилостан; добавку для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такую как фолиниевая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабутил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демекколлин; диазиковон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лосоксантрон; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK® полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотхецины (например, Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и анквидин); уретан; виндезин (элдизин®, филдезин®); дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактон; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепу; таксаны, например, таксол® паклитаксел (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), абраксан™ не содержащий кремофора препарат стабилизированных альбумином наночастиц паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), и таксотер® доксетаксел (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); хлоранбуцил; гемцитабин (гемзар®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин (велбан®); платину; эпопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин (онковин®); оксалиплатин; лейкововин; винорелбин (навелбин®); новантрон; эдатрексат; дауномицин; аминоклугетин; кселоду; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из приведенных выше средств; а также комбинации двух или более из приведенных выше средств, такие как СНОР, аббревиатура для комбинированного препарата из циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона, и FOLFOX, аббревиатура для схемы лече-

ния с помощью оксалиплатина (элоксатина™), объединенного с 5-FU и лейковотином.

Кроме того, это определение охватывает антигормональные средства, которые принимают участие в регуляции или ингибировании гормональной активности в отношении опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERMs), включающие, например, тамоксифен (включая нолвадекс® тамоксифен), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кексифен, LY117018, онапристон и фарестон® торемифен; ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует продукцию эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегейс® мегестрол ацетат, аромазин® эксеместан, форместание, фадрозол, ривисор® ворозол, фемара® летрозол и аримидекс® анастрозол; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог 1,3-диоксоланнуклеозидцитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, в частности, те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, принимающих участие в пролиферации aberrантных клеток, такие как, например, PKC-альфа, Raf, H-Ras, и рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R); вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, вакцина алловектин®, вакцина лейвектин® и вакцина ваксид®; пролейкин® rIL-2; луртотекан® ингибитор изомеразы 1; абаредикс® gmRH и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из приведенных выше средств.

"Антиметаболическое химиотерапевтическое средство" представляет собой средство, которое структурно аналогично метаболиту, но не может быть использовано организмом в продуктивных целях. Многие антиметаболические химиотерапевтические средства препятствуют продукции нуклеиновых кислот, РНК и ДНК. Примеры антиметаболических химиотерапевтических средств включают гемцитабин (гемзар®), 5-фторурацил (5-FU), капецитабин (кселода™), 6-меркаптопурин, метотрексат, 6-тиогуанин, пеметрексед, ралтитрексед, арабинозилцитозин ARA-C цитарабин (цитозар-U®), дакарбазин (DTIC-DOMED), азцитозин, деоксицитозин, пиридмиден, флударабин (флудара®), кладрабин, 2-деокси-D-глюкозу и другие подобные средства. В некоторых вариантах осуществления антиметаболическое химиотерапевтическое средство представляет собой гемцитабин. Гемцитабин HCl выпускается фирмой Eli Lilly под торговой маркой гемзар®.

Используемый в изобретении термин "химиотерапевтическое средство на основе соединений платины" относится к химиотерапевтическому средству, которое включает органическое соединение, содержащее платину в качестве неотъемлемой части молекулы. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой препарат на основе соединений платины. В некоторых таких вариантах осуществления препарат на основе соединений платины выбирают из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, надаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

Используемый в изобретении термин "BRCA мутация" или "мутация BRCA" относится к изменению или различию последовательности по меньшей мере одной копии любого из двух или обоих вместе генов BRCA1 или BRCA2 относительно соответствующей референсной последовательности (например, референсной последовательности немутантного типа и/или последовательности, которая присутствует в доброкачественных клетках у субъекта). Мутация в BRCA1/2 гене может приводить к дефициту BRCA1/2, который может включать, например, прекращение или снижение экспрессии или функции гена BRCA и/или кодированного белка. Такие мутации могут быть также названы "вредными мутациями", или по поводу них могут быть сделаны предположения, что они являются вредными мутациями. BRCA мутация может представлять собой "генеративную мутацию BRCA", которая указывает на то, что она была унаследована от одного или обоих родителей. Генеративные мутации негативно воздействуют на каждую клетку в организме, и они передаются потомству. BRCA мутация может быть также приобретенной в течение жизни, т.е. спонтанно возникающей в любой клетке в организме ("в соме") в любой момент на протяжении жизни пациента (т.е. неврожденной), которую в настоящем изобретении называют "спорадической BRCA мутацией" или "соматической BRCA мутацией" в качестве синонимов. Для специалистов в данной области хорошо известны генетические испытания и их широко применяют. Например, набор для анализа BRCAAnalysis CDx® предназначен для *in vitro* диагностики с целью детекции и классификации генеративных вариантов BRCA1/2. Используя выделенную геномную ДНК, анализ BRCAAnalysis CDx позволяет идентифицировать мутации в кодирующих областях белка и границах интрона/экзона генов BRCA1 и BRCA2. Единичные нуклеотидные варианты и малые вставки и делеции (вставки-делеции) могут быть идентифицированы путем проведения полимеразной цепной реакции (PCR) и секвенирования нуклеиновой кислоты. Крупные делеции и дубликации в BRCA1 и BRCA2 могут быть обнаружены с использованием множественной PCR. Указание "BRCA статуса" обозначает, по меньшей мере в некоторых случаях, что мутация присутствует по меньшей мере в одной копии либо BRCA1, либо BRCA2. В некоторых вариантах осуществления указание BRCA статуса относится к уровню экспрессии мРНК, уровню метилирования или другой эпигенетической модификации любого из двух или обоих вместе BRCA1 и BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент с "положительным статусом BRCA", "BRCA+" или "BRCA-мутантом" относится к пациенту, у которого во взятом у него образце было обнаружено наличие мутации в BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществ-

ления пациент с "положительным статусом BRCA" относится к пациенту, у которого во взятом у него образце было обнаружена пониженная экспрессия BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления пациент с "отрицательным статусом BRCA", "BRCA-", "BRCA-немутантным типом" относится к пациенту, у которого во взятом у него образце было обнаружено последовательность BRCA1 и/или BRCA2 немутантного типа (например, BRCA^{wt}). В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определяют на предмет присутствия генеративных BRCA мутаций (например, gBRCA^{mut}). В некоторых вариантах осуществления статус BRCA определяют на предмет присутствия циркуляции мутаций BRCA в ДНК опухоли (например, ctBRCA^{mut}) и/или мутаций BRCA в бесклеточной ДНК (например, cfBRCA^{mut}). В некоторых вариантах осуществления статус мутации BRCA определяют в образце крови субъекта. В некоторых вариантах осуществления проводят определение статуса BRCA на присутствие соматических мутаций BRCA (sBRCA^{mut}) и/или опухолевых мутаций BRCA (tBRCA^{mut}). В некоторых вариантах осуществления проводят определение статуса BRCA на присутствие одного или более из sBRCA^{mut}, tBRCA^{mut}, gBRCA^{mut}, ctBRCA^{mut} и cfBRCA^{mut}.

Используемый в изобретении термин "выживаемость без прогрессирования заболевания" обозначает период времени, в течение которого субъект, имеющий заболевание (например, рак), продолжает жить без значительного ухудшения болезненного состояния. Выживаемость без прогрессирования заболевания может быть оценена по периоду времени, в течение которого отсутствует прогрессирование роста опухоли, и/или в течение которого состояние заболевания пациента не определяется как стадия прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования заболевания субъекта, имеющего рак, оценивают путем определения размера опухоли (очага поражения), числа опухолей (очагов поражения) и/или метастаз.

Используемый в изобретении термин "прогрессирование" роста опухоли или "прогрессирование заболевания" (PD) в отношении состояния рака обозначает увеличение суммы диаметров подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения (опухолей). В некоторых вариантах осуществления прогрессирование роста опухоли относится по меньшей мере к 20% увеличению суммы диаметров подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения, используя для сравнения наименьшую сумму в период исследования (она включает начальную сумму, если она является наименьшей за период исследования). В некоторых вариантах осуществления, помимо относительного увеличения на 20%, сумма диаметров подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения должна также характеризоваться абсолютным увеличением по меньшей мере на 5 мм. Внешний вид одного или более новых очагов поражения может также учитываться при определении прогрессирования роста опухоли. Прогрессирование с целью определения выживаемости без прогрессирования заболевания может быть также определено, если выполняется по меньшей мере одно из следующих условий: 1) оценка опухоли методами СТ/MRI однозначно показывает прогрессирование заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1 или 2) дополнительные диагностические тесты (например гистология/цитология, ультразвуковые методы, эндоскопия, позитронно-эмиссионная томография) обнаруживают новые очаги поражения или определяют существующие очаги поражения как явные доказательства прогрессирования заболевания, и СА-125-прогрессирование в соответствии с критериями Международной группы экспертов по гинекологическому раку (Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg)-criteria) (см. публикацию Rustin et al., *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011; 21:419-423, содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее); 3) характерные клинические признаки и симптомы прогрессирования заболевания (PD), не связанные с незлокачественными или ятрогенными причинами ([i] не купируемая связанная с раком боль; [ii] злокачественная кишечная непроходимость/усугубляющаяся дисфункция или [iii] явное симптоматическое усугубление перитонеального или плеврального выпота) и СА-125-прогрессирование в соответствии с GCIg-критериями.

Используемый в изобретении термин "частичный ответ" или "PR" относится к уменьшению прогрессирования роста опухоли у субъекта, на что указывает уменьшение суммы диаметров подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения, используя для сравнения исходную сумму диаметров. В некоторых вариантах осуществления PR относится по меньшей мере к 30% уменьшению суммы диаметров подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения, используя для сравнения исходную сумму диаметров. Примеры методов оценки частичного ответа приведены в методических рекомендациях RECIST. См. публикацию E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", *Eur. J. of Cancer*, 45:228-247 (2009).

Используемый в изобретении термин "стабилизация" роста опухоли или "стабилизация заболевания" (SD) не означает ни достаточное уменьшение размеров опухоли, для того чтобы классифицировать это состояние как частичный ответ (PR), ни достаточное увеличение размера опухоли, для того чтобы классифицировать это состояние как прогрессирование заболевания (PD). В некоторых вариантах осуществления стабилизация относится менее чем к 30, 25, 20, 15, 10 или 5% изменению (увеличению или уменьшению) суммы диаметров подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения, используя для сравнения исходную сумму диаметров. Примеры методов оценки стабилизации роста опухоли или стабилизации заболевания приведены в методических рекомендациях RECIST. См. публикацию E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version

1.1.)", *Eur. J. of Cancer*, 45:228-247 (2009).

Используемый в изобретении термин "полный ответ" или "CR" означает исчезновение всех или практически всех подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения. В некоторых вариантах осуществления CR относится к 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% уменьшению суммы диаметров подвергаемых целенаправленному лечению очагов поражения (т.е. к исчезновению очагов поражения), используя для сравнения исходную сумму диаметров. В некоторых вариантах осуществления CR означает, что менее чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1% или меньше от суммарного диаметра очага поражения остается после лечения. Примеры методов оценки полного ответа приведены в методических рекомендациях RECIST. См. публикацию E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", *Eur. J. of Cancer*, 45:228-247 (2009).

Используемый в изобретении термин "относительный риск" представляет собой выражение для риска или шанса возникновения осложнений в группе подвергаемых лечению пациентов в форме отношения к осложнениям, возникающих в контрольной группе. Относительные риски могут быть определены любым известным методом, например, с использованием модели Кокса, регрессионного метода для данных по выживанию, который позволяет оценить относительный риск и его доверительный интервал. Относительный риск представляет собой оценку отношения степени риска в группе подвергаемых лечению пациентов к степени риска в контрольной группе. Степень риска представляет собой вероятность того, что если данное событие еще не произошло, то оно произойдет в следующем интервале времени, деленном на продолжительность этого интервала. Допущение о пропорциональной регрессии рисков означает, что относительный риск является постоянной величиной в зависимости от времени.

Используемый в изобретении термин "лечение" (также "лечить" или "проведение лечения") относится к любому применению терапии, которое частично или полностью облегчает, улучшает, убирает, ингибирует, задерживает начало проявления, уменьшает тяжесть и/или снижает частоту возникновения одного или более симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления такое лечение может быть применено к субъекту, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или может быть применено к субъекту, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния. В качестве варианта или дополнительно, такое лечение может быть применено к субъекту, у которого проявляется один или более общепринятых признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть применено к субъекту, у которого было диагностировано соответствующее заболевание, нарушение и/или состояние. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть применено к субъекту, по поводу которого известно, что он имеет один или более факторов восприимчивости, которые статистически коррелируют с повышенным риском развития соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

Используемый в изобретении термин "полиморф" относится к кристаллической структуре соединения. Используемый в изобретении термин "сольват" относится к кристаллической форме или со стехиометрическим, или с нестехиометрическим количеством растворителя, включенного в кристаллическую структуру. Аналогично, термин "гидрат" относится к кристаллической форме или со стехиометрическим, или с нестехиометрическим количеством воды, включенной в кристаллическую структуру.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые, на основании результатов тщательной медицинской оценки, могут применяться при контакте с тканями людей и низших животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других подобных эффектов, и которые соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хороши известны. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в публикации M. Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают соли, образованные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем использования других известных методов, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и другие подобные соли.

Соли, образованные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{алкил})_4$. Типичные соли щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и другие подобные соли. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низшего алкила и арилсульфонат.

Используемый в изобретении термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, в которой активное средство смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активное средство присутствует в количестве разовой дозы, подходящей для введения в соответствии со схемой лечения, которое характеризуется статистически значимой вероятностью достижения заданного терапевтического эффекта при введении соответствующей группе пациентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть специально приготовлена для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, предназначенные для перорального введения, например кисели (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например таблетки, предназначенные для буккального, сублингвального и системного всасывания, болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык. Фармацевтическую композицию могут также называть лекарственным средством.

Используемый в изобретении термин "антитело" относится к полипептиду, который включает элементы канонических последовательностей иммуноглобулинов, достаточные для обеспечения специфического связывания с конкретным целевым антигеном. Как известно, интактные антитела, продуцируемые в природе, представляют собой тетрамерные средства приблизительно с 150 кДа, состоящие из двух идентичных тяжелых полипептидных цепей (приблизительно 50 кДа каждая) и двух идентичных легких полипептидных цепей (приблизительно 25 кДа каждая), которые связаны друг с другом в так называемую "Y-образную" структуру. Каждая тяжелая цепь состоит, по меньшей мере, из четырех доменов (каждый длиной приблизительно 110 аминокислот) - аминоконцевого варибельного (VH) домена (расположенного на кончиках Y структуры), за которым следуют три константных домена: CH1, CH2 и карбоксиконцевой CH3 (расположенный в основании ствола структуры Y). Короткая область, известная как "переключатель", соединяет варибельные и константные области тяжелой цепи. "Шарнир" соединяет домены CH2 и CH3 с остальной частью антитела. Две дисульфидные связи в этой шарнирной области соединяют друг с другом две тяжелые цепи полипептида в интактном антителе. Каждая легкая цепь состоит из двух доменов - аминоконцевого переменного (VL) домена, за которым следует карбоксиконцевой постоянной (CL) домен, отделенные друг от друга другим "переключателем". Специалисты в данной области хорошо знакомы со структурой и элементами последовательности антитела, распознают "переменные" и "константные" области в представленных последовательностях и понимают, что может существовать некоторая гибкость в определении "границы" между такими доменами, в результате чего различные изображения одной и той же последовательности цепи антитела могут, например, обозначать такую границу в месте, которое смещено на один или несколько остатков по сравнению с другим изображением одной и той же последовательности цепи антитела. Тетрамеры интактного антитела состоят из двух димеров "легкая цепь-тяжелая цепь", в которых тяжелая и легкая цепи связаны друг с другом одной дисульфидной связью; две другие дисульфидные связи соединяют шарнирные области тяжелых цепей друг с другом, в результате чего димеры соединяются друг с другом с образованием тетрамера. Антитела, полученные естественным путем, являются также гликозилированными, как правило, в домене CH2. Каждый домен в природном антителе имеет структуру, характеризующуюся "типичной для иммуноглобулинов укладкой цепи", образованной из двух складчатых бета-слоев (например, 3-, 4- или 5-ниточных слоев), упакованных между собой в сжатой антипараллельной бета-складчатой конформации. Каждый варибельный домен содержит три гиперварибельные петли, называемые "определяющей комплементарностью областью" (CDR1, CDR2 и CDR3), и четыре в некоторой степени инвариантные "каркасные" области (FR1, FR2, FR3 и FR4). При укладке природных антител FR области образуют бета-слои, которые обеспечивают структурный каркас для доменов, и петлевые участки CDR из тяжелых и легких цепей объединяются вместе в трехмерном пространстве, в результате чего они создают единственный гиперварибельный антигенсвязывающий центр, расположенный на кончике Y-подобной структуры. Fc-область природных антител связывается с системой комплемента, а также с рецепторами на эффекторных клетках, в том числе, например, на эффекторных клетках, которые опосредуют цитотоксичность. Как известно, аффинность и/или другие характеристики связывания Fc областей для Fc рецепторов могут модулироваться путем гликозилирования или другой модификации. В некоторых вариантах осуществления антитела, продуцируемые и/или используемые в соответствии с настоящим изобретением, включают гликозилированные Fc домены, в том числе Fc домены с модифицированным или сконструированным таким гликозилированием. Применительно к настоящему изобретению в конкретных вариантах осуществления любой полипептид или комплекс полипептидов, который включает достаточное количество последовательностей домена иммуноглобулина, обнаруживаемых в природных антителах, может быть назван "антителом" и/или может применяться в качестве "антитела", независимо от того, продуцируется ли такой полипептид в природных условиях (например, генерируется организмом, реагирующим на ан-

тиген) или продуцируется путем использования рекомбинантных методов, химического синтеза или другой искусственной системы или метода. В некоторых вариантах осуществления антитело является поликлональным; в некоторых вариантах осуществления антитело является моноклональным. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет последовательности константной области, которые являются характерными для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления элементы последовательности антитела являются гуманизированными, приматизированными, химерными и другими известными в науке и технике. Кроме того, используемый в изобретении термин "антитело" относится в соответствующих вариантах осуществления (если не указано иное или из контекста не очевидно иное) к любым известным или разработанным конструкциям или форматам для использования структурных и функциональных особенностей антител в альтернативных презентациях. Например, варианты осуществления, в которых антитело, используемое в соответствии с настоящим изобретением, находится в формате, выбранном, но этим не ограничиваясь, из интактных IgA, IgG, IgE или IgM антител; би- или полиспецифических антител (например, Zybodies® и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты и выделенные CDRs или их наборы; одноцепочечной Fvs; полипептид-Fc слияний; однодоменных антител (например, акульных однодоменных антител, таких как IgNARK) или их фрагментов); верблюжьих антител; маскированных антител (например, Probodyes®); иммунофармацевтических средств на основе модульного белка малого размера ("SMIPs™"); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb®); VHHs; антикалинов®; мини-антител Nanobodies®; ViTE®s; белков с анкириновым повтором или DARPINs®; авимеров®; DARTs; TCR-подобных антител; аднектинов®; аффилинов®; транс-антител®; белков-миметиков антител Affibodies®; TrimerX®; микробелков; финомеров®, центринов®; и KALBITOR®s. В некоторых вариантах осуществления антитело может не содержать ковалентной модификации (например, присоединение гликана, которая содержалась бы в случае природного продуцирования антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, загрузочного фрагмента [например, детектируемого фрагмента, терапевтического фрагмента, каталитического фрагмента, и других подобные] или другой подвешенной группы [например, полиэтиленгликоля и др.]).

Используемый в изобретении термин "средство на основе антитела" относится к средству, которое специфически связывается с конкретным антигеном. В некоторых вариантах осуществления термин охватывает любой полипептид или полипептидный комплекс, который включает структурные элементы иммуноглобулина, достаточные для обеспечения специфического связывания. Примеры средств на основе антител включают, но этим не ограничиваясь, моноклональные антитела или поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела может включать одну или более последовательностей константных областей, которые являются характерными для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления средства на основе антитела может включать один или более элементов последовательностей, которые являются гуманизированными, приматизированными, химерными и другими, известными в науке и технике. Во многих вариантах осуществления термин "средство на основе антитела" используют для обозначения одной или более известных или разработанных конструкций или форматов для использования структурных и функциональных особенностей антител в альтернативных презентациях. Например, варианты осуществления, в которых средство на основе антитела, используемое в соответствии с настоящим изобретением, находится в формате, выбранном, но не ограничиваясь этим, из интактных IgA, IgG, IgE или IgM антител; би- или полиспецифических антител (например, Zybodies® и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты и выделенные CDRs или их наборы; одноцепочечной Fvs; полипептид-Fc слияний; однодоменных антител (например, акульных однодоменных антител, таких как IgNARK) или их фрагментов); верблюжьих антител; маскированных антител (например, Probodyes®); иммунофармацевтических средств на основе модульного белка малого размера ("SMIPs™"); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb®); VHHs; антикалинов®; мини-антител Nanobodies®; ViTE®s; белков с анкириновым повтором или DARPINs®; авимеров®; DARTs; TCR-подобных антител; аднектинов®; аффилинов®; транс-антител®; белков-миметиков антител Affibodies®; TrimerX®; микробелков; финомеров®, центринов® и KALBITOR®s. В некоторых вариантах осуществления антитело может не содержать ковалентной модификации (например, присоединение гликана), которая содержалась бы в случае природного продуцирования антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, загрузочного фрагмента [например, детектируемого фрагмента, терапевтического фрагмента, каталитического фрагмента и других подобные] или другой подвешенной группы [например, полиэтиленгликоля и др.]). Во многих вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой или включает полипептид, аминокислотная последовательность которого включает один или более структурных элементов, признаваемых специалистами в качестве определяющей комплементарности области (CDR); в некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат антитела представляет собой или включает полипептид, аминокислотная последовательность которого включает по меньшей

мере одну CDR (например, по меньшей мере одну CDR тяжелой цепи и/или по меньшей мере одну CDR легкой цепи), что практически тождественно тому, что обнаруживают в референсном антители. В некоторых вариантах осуществления включаемая CDR практически тождественна референсной CDR, в том смысле, что она или является тождественной в последовательности, или содержит 1-5 аминокислотных замен по сравнению с референсной CDR. В некоторых вариантах осуществления включаемая CDR практически тождественна референсной CDR в том смысле, что она характеризуется по меньшей мере 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% тождественностью последовательности с референсной CDR. В некоторых вариантах осуществления включаемая CDR практически тождественна референсной CDR в том смысле, что она характеризуется по меньшей мере 96, 96, 97, 98, 99 или 100% тождественностью последовательности с референсной CDR. В некоторых вариантах осуществления включаемая CDR практически тождественна референсной CDR в том смысле, что по меньшей мере одну аминокислоту внутри включаемой CDR удаляют, добавляют или заменяют по сравнению с референсной CDR, но включаемая CDR имеет аминокислотную последовательность, которая иным образом тождественна с аминокислотной последовательностью референсной CDR. В некоторых вариантах осуществления включаемая CDR практически тождественна референсной CDR в том смысле, что 1-5 аминокислот во включаемой CDR удалены, добавлены или заменены по сравнению с референсной CDR, но включаемая CDR имеет аминокислотную последовательность, которая иным образом тождественна с аминокислотной последовательностью референсной CDR. В некоторых вариантах осуществления включаемая CDR практически тождественна референсной CDR в том смысле, что по меньшей мере одна аминокислота внутри включаемой CDR заменена по сравнению с референсной CDR, но включаемая CDR имеет аминокислотную последовательность, которая иным образом тождественна с аминокислотной последовательностью референсной CDR. В некоторых вариантах осуществления включаемая CDR практически тождественна референсной CDR в том смысле, что 1-5 аминокислот внутри включаемой CDR удалены, добавлены или заменены по сравнению с референсной CDR, но включаемая CDR имеет аминокислотную последовательность, которая иным образом тождественна с аминокислотной последовательностью референсной CDR. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат антителя представляет собой или включает полипептид, аминокислотная последовательность которого включает структурные элементы, признаваемые специалистами в качестве варибельного домена иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат антителя представляет собой полипептидный белок, имеющий связывающий домен, который является гомологичным или в значительной мере гомологичным иммуноглобулин-связывающему домену.

Используемый в изобретении термин "гомологичность" относится к полному родству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновой кислоты (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. В некоторых вариантах осуществления считается, что полимерные молекулы являются "гомологичными" друг другу, если их последовательности являются тождественными по меньшей мере на 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99%. В некоторых вариантах осуществления считается, что полимерные молекулы являются "гомологичными" друг другу, если их последовательности являются аналогичными по меньшей мере на 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99% (например, содержащими остатки с родственными химическими свойствами в соответствующих положениях). Например, обычным специалистам в данной области хорошо известно, что конкретные аминокислоты обычно классифицируют в качестве аналогичных друг другу как "гидрофобные" или "гидрофильные" аминокислоты и/или как имеющие "полярные" или "неполярные" боковые цепи. Замена одной аминокислоты на другую такого же типа может часто считаться "гомологической" заменой.

Для специалистов в данной области является очевидным, что известен целый ряд алгоритмов, позволяющих сравнивать последовательности с точки зрения степени их гомологичности, в том числе путем разрешения наличия пропусков заданной длины в одной последовательности относительно другой при рассмотрении, какие остатки "соответствуют" друг другу в различных последовательностях. Расчет процента гомологичности между двумя последовательностями нуклеиновых кислот, например, может быть проведен путем выравнивания двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, могут быть введены пропуски в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, и несоответствующие последовательности могут не учитываться при проведении сравнения). В конкретных вариантах осуществления длина последовательности, выравненной для проведения сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или практически 100% длины референсной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих нуклеотидных положениях. Когда положение в первой последовательности занято нуклеотидом, идентичным нуклеотиду в соответствующем положении во второй последовательности, то в этом случае молекулы являются идентичными в этом положении; когда положение в первой последовательности занято нуклеотидом, аналогичным нуклеотиду в соответствующем положении во второй последовательности, то в этом случае молекулы являются аналогичными в этом положении. Процент гомологичности между двумя последовательностями является функцией числа

идентичных и аналогичных положений, совместно используемых в последовательностях, с учетом числа пропусков, и длины каждого пропуска, которые необходимо вводить для оптимального выравнивания двух последовательностей. Типичные алгоритмы и компьютерные программы, применяемые при определении процента гомологичности между двумя нуклеотидными последовательностями, включают, например, алгоритм Миллера-Майерса (CABIOS, 1989, 4:11-17), который был встроен в программу ALIGN (version 2.0), используя весовую матрицу остатков PAM120, штраф за превышение длины пропуска 12 и штраф за пропуск в последовательности 4. Процент гомологичности между двумя нуклеотидными последовательностями может быть альтернативно определен, например, путем использования программы GAP в пакете программ GCG, используя матрицу NWSgapdna.CMP.

Используемый в изобретении термин "комбинированная терапия" относится к клиническому вмешательству, при котором субъекта подвергают одновременному лечению по двум или более схемам (например, одновременному лечению с помощью двух или более терапевтических средств). В некоторых вариантах осуществления две или более схемы лечения могут быть применены одновременно. В некоторых вариантах осуществления две или более схемы лечения могут быть применены последовательно (например, первую схему применяют до введения любых доз по второй схеме). В некоторых вариантах осуществления две или более схемы лечения применяют при перекрытии режимов дозирования. В некоторых вариантах осуществления применение комбинированной терапии может включать введение одного или более терапевтических средств субъекту или применение одного или более терапевтических способов воздействия на субъекта, принимающего другое средство (другие средства) или подвергающегося другому способу терапевтического воздействия. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия необязательно требует того, чтобы индивидуальные средства вводились вместе в одной композиции (или даже необязательно в одно и то же время). В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических средства или способов терапевтического воздействия при комбинированной терапии применяют раздельно, например, в раздельных композициях, путем раздельных способов введения (например, одно средство вводят перорально, а другое средство вводят внутривенно) и/или в различные моменты времени. В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических средства могут быть введены вместе в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, в качестве части одного химического комплекса или ковалентной частицы) путем одинакового способа введения и/или в одно и то же время.

Типы раков.

Рак представляет собой патологический рост клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Рак не является одним заболеванием. Он представляет собой группу более чем из 100 различных и отличных друг от друга заболеваний. Рак может вовлекать в патологический процесс любую ткань организма и иметь много различных форм в каждом участке тела. Большинство типов рака называют по типу клеток или органу, в котором они возникают. Опухоль может быть злокачественной или доброкачественной. Доброкачественная опухоль подразумевает опухоль, которая растет, но не распространяется. Злокачественная опухоль является малигнантной, что подразумевает ее способность расти и распространяться в другие части организма. Если рак распространяется (метастазирует), то новую опухоль называют так же, как и исходную (первичную) опухоль. Частота возникновения конкретного типа рака может зависеть от пола. В то время как рак кожи является наиболее распространенным типом злокачественного новообразования как для мужчин, так и для женщин, вторым наиболее распространенным типом у мужчин является рак предстательной железы, а у женщин - рак молочной железы.

Способы по изобретению могут применяться для лечения любого известного типа рака. Неограничивающие примеры типов рака, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью способов по настоящему изобретению, могут включать меланому (например, злокачественную метастатическую меланому), почечный рак (например, светлоклеточный рак), рак предстательной железы (например, гормонорефрактерную аденокарциному предстательной железы), аденокарциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак пищевода, плоскоклеточную карциному, рак печени, рак яичников, рак шейки матки, рак щитовидной железы, глиобластому, глиому, лейкоз, лимфому, мезотелиому, саркому и другие опухолевые злокачественные новообразования. Кроме того, изобретение включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, чей рост может быть ингибирован путем применения способов по изобретению. В некоторых вариантах осуществления типы рака, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают, например, карциному, плоскоклеточную карциному (например, канала шейки матки, века глаза, соединительной оболочки глаза, влагалища, легкого, полости рта, кожи, мочевого пузыря, головы и шеи, языка, гортани и пищевода) и аденокарциному (например, предстательной железы, тонкой кишки, эндометрия, канала шейки матки, толстой кишки, легкого, поджелудочной железы, пищевода, прямой кишки, матки, желудка, молочной железы и яичника). В некоторых вариантах осуществления типы рака, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью способов по настоящему изобретению, дополнительно включают саркомы (например, миогенную саркому), лейкозы, неврому, меланому и лимфому.

В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов, подвергаемые лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, имеют солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, саркому или карциному из клеток Меркеля. В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов, подвергаемые лечению с использованием комбинированной терапии по настоящему изобретению, имеют опухоль кроветворной ткани. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет опухоль кроветворной ткани, такую как диффузная В-крупноклеточная лимфома ("DLBCL"), лимфома Ходжкина ("HL"), неходжкинская лимфома ("NHL"), фолликулярная лимфома ("FL"), острый миелолейкоз ("AML") или множественная миелома ("MM").

В вариантах осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой II стадию, III стадию или IV стадию рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой II стадию рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой III стадию рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой IV стадию рака.

В вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

В вариантах осуществления описанные в изобретении способы применяются для уменьшения опухолей или для ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта.

В вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак.

Типы рака, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью описанных в изобретении способов, также включают типы рака, связанные с высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB), типы рака, которые являются микросателлитно стабильными (MSS), типы рака, которые характеризуются микросателлитной нестабильностью, типы рака, которые имеют статус высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H), типы рака, которые имеют статус низкой микросателлитной нестабильности (MSI-L), типы рака, связанные с высокой TMB и MSI-H, типы рака, связанные с высокой TMB и MSI-L или MSS), типы рака, имеющие нарушение в системе репарации ошибок ДНК, типы рака, имеющие нарушение в гене репарации ошибок ДНК, гипермутированные типы рака, типы рака, имеющие нарушение гомологической рекомбинационной репарации/нарушение гомологической репарации ("HRD") или характеризующиеся мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR), типы рака, включающие мутацию в полимеразе дельта (POLD), и типы рака, включающие мутацию в полимеразе эpsilon (POLE). В вариантах осуществления рак представляет собой рак, который характеризуется мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR), мутацией в сигнальном пути репарации повреждения ДНК (DDR), дефицитом BRCA, мутацией изоцитратдегидрогеназы (IDH) и/или хромосомной транслокацией. В вариантах осуществления рак представляет собой гипермутантный рак, MSI-H рак, MSI-L рак или MSS рак. В вариантах осуществления рак характеризуется одной или более из этих характеристик.

В некоторых вариантах осуществления подвергаемая лечению опухоль характеризуется микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления опухоль характеризуется высоким статусом микросателлитной нестабильности (MSI-H). Микросателлитная нестабильность ("MSI") представляет собой или включает изменение в ДНК конкретных клеток (таких как опухолевые клетки), в которых число повторов микросателлитов (коротких повторяющихся последовательностей ДНК) отличается от числа повторов, которые содержались в ДНК, из которого они были унаследованы. Приблизительно 15% случаев спорадического колоректального рака (CRC) содержат многочисленные альтерации длины последовательностей микросателлитов (MS), известные как микросателлитная нестабильность (MSI) (Boland and Goel, 2010). Спорадические MSI CRC опухоли проявляют уникальные клинико-патологические характерные особенности, включающие близкий к диплоидному кариотип, более высокую частоту возникновения среди пожилых людей и женщин и более благоприятный прогноз (de la Chapelle and Hampel, 2010; Porat et al., 2005). MSI также присутствует в других опухолях, таких как эндометриальный рак (EC) матки, наиболее распространенном гинекологическом злокачественном новообразовании (Duggan et al., 1994). Панель референсных тестов, аналогичная панели Бетесда (Bethesda), изначально разработанной для скрининга наследственного генетического нарушения (синдрома Линча) (Umar et al., 2004), применяется в настоящее время для тестирования MSI для CRCs и ECs. Однако гены, часто таргетированные MSI в геномах CRC, редко содержат явления проскальзывания нити ДНК в геномах EC (Gurin et al., 1999).

Микросателлитная нестабильность возникает в результате неспособности репарации связанных с репликацией ошибок, обусловленной нарушением в системе репарации ошибок репликации ДНК (MMR). Эта неспособность делает возможным персистенцию мутаций нарушения комплементарности во всем геноме, но особенно в областях ДНК с повторяющимися последовательностями, известными как микросателлиты, что приводит к повышению мутационной нагрузке. Было показано, что по меньшей мере некоторые опухоли, характеризующиеся как MSI-H, имеют улучшенные ответы на действие кон-

кретных PD-1 средств (Le et al., (2015), N. Engl. J. Med. 372(26):2509-2520; Westdorp et al., (2016), Cancer Immunol. Immunother. 65(10):1249-1259). В некоторых вариантах осуществления рак имеет микросателлитную нестабильность высокой степени (например, статус MSI-H). В некоторых вариантах осуществления рак имеет микросателлитную нестабильность низкой степени (например, MSI-Low). В некоторых вариантах осуществления рак имеет статус микросателлитно стабильного (например, статус MSS). В некоторых вариантах осуществления статус микросателлитной нестабильности оценивают путем проведения анализа на основе секвенирования нового поколения (NGS), иммуногистохимического (ИHC) анализа и/или полимеразной цепной реакции (PCR). В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют методом NGS. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют методом ИHC. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют методом PCR.

В вариантах осуществления пациент имеет MSI-L рак.

В вариантах осуществления пациент имеет MSI-H рак. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет MSI-H солидную опухоль. В вариантах осуществления MSI-H рак представляет собой MSI-H эндометриальный рак. В вариантах осуществления MSI-H рак представляет собой солидную опухоль. В вариантах осуществления MSI-H рак представляет собой метастатическую опухоль. В вариантах осуществления MSI-H рак представляет собой эндометриальный рак. В вариантах осуществления MSI-H рак представляет собой неэндометриальный рак. В вариантах осуществления MSI-H рак представляет собой колоректальный рак.

В вариантах осуществления пациент имеет MSS рак. В вариантах осуществления MSS рак представляет собой MSS эндометриальный рак.

В вариантах осуществления рак связан с POLE (ДНК полимеразы эpsilon) мутацией (т.е. рак представляет собой POLE-мутантный рак). В вариантах осуществления POLE мутация представляет собой мутацию в домене экзонуклеазы. В вариантах осуществления POLE мутация представляет собой генеративную мутацию. В вариантах осуществления POLE мутация представляет собой спорадическую мутацию. В вариантах осуществления MSI рак также связан с POLE мутацией. В вариантах осуществления MSS рак также связан с POLE мутацией. В вариантах осуществления POLE мутацию идентифицируют путем использования секвенирования. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой эндометриальный рак. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичников или рак тонкой кишки.

В вариантах осуществления рак связан с POLD (ДНК полимеразы delta) мутацией (т.е. рак представляет собой POLD-мутантный рак). В вариантах осуществления POLD мутация представляет собой мутацию в домене экзонуклеазы. В вариантах осуществления POLD мутация представляет собой соматическую мутацию. В вариантах осуществления POLD мутация представляет собой генеративную мутацию. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак мутацию идентифицируют путем использования секвенирования. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой эндометриальный рак. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой рак головного мозга.

В вариантах осуществления рак имеет нарушение в системе репарации ошибок ДНК (например, представляет собой рак с нарушением в системе репарации ДНК (MMRd)). В вариантах осуществления рак имеет нарушение в гене репарации ошибок ДНК. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рак с нарушением в системе репарации ДНК.

В вариантах осуществления MMRd рак представляет собой колоректальный рак.

В вариантах осуществления рак представляет собой гипермутированный рак.

В вариантах осуществления рак имеет нарушение гомологической рекомбинационной репарации/нарушение гомологической репарации ("HRD") или характеризуется мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR).

В вариантах осуществления рак (например, MMRd рак) характеризуется высокой мутационной нагрузкой опухоли (т.е. рак представляет собой рак с высокой TMB). В некоторых вариантах осуществления рак связан с высокой TMB и MSI-H. В некоторых вариантах осуществления рак связан с высокой TMB и MSI-L или MSS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эндометриальный рак, связанный с высокой TMB. В некоторых соответствующих вариантах осуществления, эндометриальный рак is associated with high TMB and MSI-H. В некоторых соответствующих вариантах осуществления, the эндометриальный рак связан с высокой TMB и MSI-L или MSS. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как плоскоклеточный NSCLC или неплоскоклеточный NSCLC). В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой меланому. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой уротелиальный рак.

В вариантах осуществления пациент имеет рак с повышенной экспрессией опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), т.е. пациент имеет рак с высокой-TIL. В вариантах осуществле-

ния рак с высокой-TIL представляет собой рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC) или HER2-положительный рак молочной железы). В вариантах осуществления рак с высокой-TIL представляет собой метастатический рак (например, метастатический рак молочной железы).

Неограничивающие примеры типов рака, подвергаемых лечению с помощью способов по настоящему изобретению, могут включать меланому (например, злокачественную метастатическую меланому), почечный рак (например, светлоклеточный рак), рак предстательной железы (например, гормонорезистентную аденокарциному предстательной железы), аденокарциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному, рак печени, рак яичников, рак шейки матки, рак щитовидной железы, глиобластому, глиому, лейкоз, лимфому, мезотелиому, саркому и другие опухолевые злокачественные новообразования. Кроме того, изобретение включает резистентные или рецидивирующие злокачественные новообразования, чей рост может быть ингибирован путем применения способов по изобретению. В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включает, например, карциному, плоскоклеточную карциному (например, канала шейки матки, века глаза, соединительной оболочки глаза, влагалища, легкого, полости рта, кожи, мочевого пузыря, головы и шеи, языка, гортани и пищевода), и аденокарциному (например, предстательной железы, тонкой кишки, эндометрия, канала шейки матки, толстой кишки, легкого, поджелудочной железы, пищевода, прямой кишки, матки, желудка, молочной железы и яичника). В некоторых вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению с помощью способов по настоящему изобретению, дополнительно включает саркомы (например, миогенную саркому), лейкозы, невромы, меланомы и лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля (см., например, публикацию Bhatia et al., *Curr. Oncol. Rep.*, 13(6):488-497 (2011)).

В вариантах осуществления рак представляет собой острый миелолейкоз ("AML"), острый лимфобластный лейкоз ("ALL"), аденокарциному, аденокарциному легкого, адренкортикальную карциному, рак заднепроходного отверстия (например, плоскоклеточную карциному заднепроходного отверстия), аппендикулярный рак, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC) или не-трижды негативный рак молочной железы), рак фаллопиевой трубы (фаллопиевых труб), рак яичек, рак головного мозга, рак шейки матки (например, плоскоклеточную карциному шейки матки), холангиокарциному, хориокарциному, хронический миелолейкоз, опухоль центральной нервной системы, аденокарциному толстой кишки, рак толстой кишки или колоректальный рак (например, аденокарциному толстой кишки), врожденную диффузную глиому моста головного мозга (DIPG), диффузную В-крупноклеточную лимфому ("DLBCL"), эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), эндометриальный рак, эпителиальный рак, рак пищевода (например, плоскоклеточную карциному пищевода), саркому Юинга, рак глаза (например, увеальную меланому), фолликулярную лимфому ("FL"), рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, мультиформную глиобластому, глиому (например, низкоклеточную глиому), рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному области головы и шеи (SCHNC)), опухоль кроветворной ткани, гепатоцеллюлярный рак, лимфому Ходжкина (HL)/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, рак почки (например, светлоклеточный рак почки, папиллярный рак почки или хромофобный рак почки), В-крупноклеточную лимфому, рак гортани, лейкоз, рак печени, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого или плоскоклеточную карциному легкого), лимфому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, моноцитарный лейкоз, множественную миелому, миелому, нейробластную опухоль центральной нервной системы (например, нейробластому (NB)), неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, остеосаркому, рак яичников, карциному яичника, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, феохромоцитому, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рецидивирующую или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина (сHL), почечный рак (например, почечно-клеточную карциному), рак прямой кишки (карциному прямой кишки), рак слюнной железы (например, опухоль слюной железы), саркому, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, плоскоклеточную карциному полового члена, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному пищевода, плоскоклеточную карциному области головы и шеи (SCHNC), плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, опухоль яичек, рак вилочковой железы, тимому, рак щитовидной железы (карцинома щитовидной железы), увеальную меланому, уротелиальную карциному, рак матки (например, эндометриальный рак матки или саркому матки, такую как карциносаркома матки), рак влагалища (например, плоскоклеточную карциному влагалища), рак женских половых органов (например, плоскоклеточную карциному женских наружных половых органов) или опухоль Вильмса.

В вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному, эндометриальный рак, рак

молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак фаллопиевой трубы, рак яичка, первичный перитонеальный рак, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак тонкой кишки, плоскоклеточную карциному заднепроходного отверстия, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища, плоскоклеточную карциному женских наружных половых органов, саркому мягких тканей, меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному области головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому, глиобластома, опухоль кровеносной ткани, множественную миелому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, хронический миелолейкоз, острый миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинскую лимфому, нейробластома, опухоль центральной нервной системы, врожденную диффузную глиому моста головного мозга (DIPG), саркому Юинга, эмбриональную рабдомиосаркому, остеосаркому или опухоль Вильмса. В вариантах осуществления рак является MSS или MSI-L, характеризуется микросателлитной нестабильностью, является MSI-H, имеет высокое TMB, имеет высокое TMB и является MSS или MSI-L, имеет высокое TMB и является MSI-H, имеет нарушение в системе репарации ошибок ДНК, имеет нарушение в гене репарации ошибок ДНК, является гипермутированным раком, является HRD или HRR раком, включает мутацию в полимеразе дельта (POLD) или включает мутацию в полимеразе эпсилон (POLE).

В вариантах осуществления рак представляет собой В-крупноклеточную лимфому, тимому, острый миелолейкоз, опухоль яичек, аденокарциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, светлоклеточный рак почки, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (TNBC), не-трижды негативный рак молочной железы (не-TNBC), рак желудка, плоскоклеточный рак легкого, мезотелиому, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак головы и шеи, меланому, гепатоцеллюлярную карциному, назофарингеальный рак, рак пищевода, аденокарциному толстой кишки, колоректальный рак, карциному прямой кишки, холангиоцеллюлярную карциному, эндометриальный рак матки, саркому, рак мочевого пузыря, карциному щитовидной железы, папиллярный рак почки, мультиформную глиобластома, рак печени, карциносаркому матки, феохромоцитому, низкоккачественную глиому, хромофобный рак почки, аденокортикальный рак или увеальную меланому.

В других вариантах осуществления, рак представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), почечный рак, рак мочевого пузыря, меланому, карциному из клеток Меркеля, рак шейки матки, рак влагалища, рак наружных женских половых органов, рак матки, эндометриальный рак, рак яичников, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, аденокортикальную карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, аппендикулярный рак, уротелиальную карциному или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, включающей заднепроходное отверстие, половой член, шейку матки, влагалище или женские наружные половые органы или пищевода).

В некоторых вариантах осуществления рак для лечения в контексте настоящего изобретения представляет собой меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля.

В вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, такую как болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и истинная полицитемия.

В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному пищевода. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, заднепроходного отверстия, полового члена, шейки матки, влагалища или женских наружных половых органов). В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шея (HNSCC).

В вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак фаллопиевой трубы (фаллопиевых труб), холангиоцеллюлярную карциному, аденокарциному толстой кишки, эндометриальный рак, рак пищевода, саркому Юинга, рак желудка, светлоклеточный рак почки, рак легкого (например, аденокарциному легкого или плоскоклеточный рак легкого), мезотелиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, перитонеальный рак, рак предстательной железы, эндометриальный рак матки или увеальную меланому. В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников, рак фаллопиевой трубы (фаллопиевых труб) или перитонеальный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (например, TNBC). В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого). В вариантах осуществления рак представляет собой рак пред-

стательной железы.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак центральной нервной системы или рак головного мозга, такой как нейробластома (NB), глиома, врожденная диффузная глиома моста головного мозга (DIPG), пилоцитарная астроцитома, астроцитома, анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, менингиома, вестибулярная шваннома, аденома, метастатический рак головного мозга, менингиома, спинальная опухоль или медуллобластома. В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль центральной нервной системы.

В других вариантах осуществления, рак представляет собой меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля (см., например, публикацию Bhatia et al., *Curr. Oncol. Rep.*, 13(6):488-497 (2011)).

В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов имеет опухоль кроветворной ткани. В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов имеет опухоль кроветворной ткани, такую как диффузная В-крупноклеточная лимфома ("DLBCL"), лимфома Ходжкина ("HL"), неходжкинская лимфома ("NHL"), фолликулярная лимфома ("FL"), острый миелолейкоз ("AML"), острый лимфобластный лейкоз ("ALL") или множественная миелома ("MM"). В вариантах осуществления рак представляет собой переносимый кровью рак, такой как острый лимфобластный лейкоз ("ALL"), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острый миелобластный лейкоз ("AML"), острый лимфобластный лейкоз ("ALL"), острый промиелоцитарный лейкоз ("APL"), острый монобластный лейкоз, острый эритролейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфоидный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз ("CML"), хронический лимфоцитарный лейкоз ("CLL"), волосатоклеточный лейкоз и множественная миелома; острые и хронические лейкозы, такие как лимфобластный, миелогенный, лимфоцитарный и миелоцитарный лейкозы. В вариантах осуществления опухоль кроветворной ткани представляет собой лимфому (например, лимфому Ходжкина (например, рецидивирующую или резистентную классическую лимфому Ходжкина (cHL), неходжкинскую лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому или предшественника Т-лимфобластной лимфомы), лимфоэпителиальную карциному или злокачественный гистиоцитоз.

В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов имеет солидную опухоль. В вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, такую как фибросаркома, микросаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, остеосаркома, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак почки, рак поджелудочной железы, рак костей, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак полости рта, рак носа, рак горла, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовой железы, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, рак легкого, эпителиальная карцинома, рак кожи, меланома, нейробластома (NB) или ретинобластома. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой позднюю стадию солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой метастатическую солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет MSI-H солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой MSS солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой POLE-мутантную солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой MSS солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой POLD-мутантную солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов, подвергаемые лечению с помощью способов по настоящему изобретению, имеют рак или подвержены раку, такому как рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), почечный рак, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, рак влагалища, рак женских наружных половых органов, рак матки, эндометриальный рак, рак яичников, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимома, адренкортикальная карцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, аппендикулярный рак, уротелиальная карцинома или плоскоклеточная карцинома (например, легкого; аногенитальной области, включающей заднепроходное отверстие, половой член, шейку матки, влагалище или женские наружные половые органы; или пищевода). В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов, подвергаемые лечению с помощью способов по настоящему изобретению, имеют или подвержены раку легкого (например, NSCLC), почечному раку, меланоме, раку шейки матки, колоректальному раку или эндометри-

альному раку (например, MSS эндометриальному раку или MSI-H эндометриальному раку).

В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов, подвергаемые лечению с помощью способов по настоящему изобретению, имеют или подвержены немелкоклеточному раку легкого (NSCLC), гепатоцеллюлярному раку, почечному раку, меланоме, раку шейки матки, колоректальному раку, плоскоклеточной карциноме аногенитальной области (например, плоскоклеточной карциноме заднепроходного отверстия, полового члена, шейки матки, влагалища или женских наружных половых органов), раку головы и шеи, трижды негативному раку молочной железы, раку яичников или эндометриальному раку. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет позднюю стадию солидной опухоли, такой как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), гепатоцеллюлярный рак, почечный рак, меланомы, рак шейки матки, колоректальный рак, плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, плоскоклеточная карцинома заднепроходного отверстия, полового члена, шейки матки, влагалища или женских наружных половых органов), рак головы и шеи, трижды негативный рак молочной железы, рак яичников или эндометриальный рак. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет позднюю стадию солидной опухоли с микросателлитной нестабильностью.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гинекологический рак (т.е. рак репродуктивной системы у женщины, такой как рак яичников, рак фаллопиевой трубы, рак шейки матки, рак влагалища, рак женских наружных половых органов, рак матки, или первичный перитонеальный рак, или рак молочной железы). В некоторых вариантах осуществления онкологические заболевания репродуктивной системы у женщин включают, но этим не ограничивая, рак яичников, рак фаллопиевой трубы (фаллопиевых труб), перитонеальный рак и рак молочной железы.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников (например, серозный или светлоклеточный рак яичников). В вариантах осуществления рак представляет собой рак фаллопиевой трубы (например, серозный или светлоклеточный рак фаллопиевой трубы). В вариантах осуществления рак представляет собой первичный перитонеальный рак (например, серозный или светлоклеточный первичный перитонеальный рак).

В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой эпителиальную карциному. Эпителиальные карциномы составляют от 85 до 90% случаев рака яичников. Хотя исторически считается, что изначально рак возникает на поверхности яичника, новые данные свидетельствуют о том, что некоторые типы рака яичников возникают в особых клетках в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой небольшие протоки, которые связывают яичники женщины с ее маткой, которая является частью репродуктивной системы женщины. В нормальной репродуктивной системе у женщин имеются две фаллопиевы трубы, расположенные по одной на каждой стороне матки. Раковые клетки, которые возникают в фаллопиевой трубе, могут на ранних стадиях выходить на поверхность яичника. Термин "рак яичников" часто используют для описания эпителиальных раков, которые возникают в яичнике, в фаллопиевой трубе и из слизистой оболочки брюшной полости, называемой брюшиной. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или включает эмбрионально-клеточную опухоль. Эмбрионально-клеточные опухоли представляют собой тип рака яичников, который развивается в клетках яичников, продуцирующих яйцеклетки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или включает стромальную опухоль. Стромальные опухоли развиваются в клетках соединительной ткани, которая удерживает яичники вместе, и эта ткань иногда вырабатывает женские гормоны, называемые эстрогенами. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или включает гранулезоклеточную опухоль. Гранулезоклеточные опухоли могут выделять эстрогены, что приводит к нетипичным кровотечениям из влагалища во время диагностики. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак связан с нарушением гомологической рекомбинационной репарации/нарушением гомологической репарации ("HRD"), с мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR), и/или BRCA1/2 мутацией (мутациями). В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак является резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак отвечал на терапию препаратами платины. В некоторых вариантах осуществления у гинекологического рака развивалась резистентность к терапии препаратами платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак демонстрировал в какое-то момент времени частичный или полный ответ на терапию препаратами платины (например, частичный или полный ответ на последнюю терапию препаратами платины или на предпоследнюю терапию препаратами платины). В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак в данный момент является резистентным к терапии препаратами платины.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. Обычно рак молочной железы возникает либо в клетках вырабатывающих молоко желез, называемых дольками, либо в протоках. Значительно реже рак молочной железы может возникать в стромальных тканях. Эти ткани включают жировые и грубоволокнистые соединительные ткани молочной железы. Со временем клетки рака молочной железы могут проникать в близлежащие ткани, такие как подмышечные лимфатические узлы или легкие, в результате процесса, известного как метастазирование. Стадия рака молочной железы, размер опухоли и скорость ее роста, все вместе являются факторами, которые определяют тип предлагаемого лечения. Варианты лечения включают операцию по удалению опухоли, медикаментозное лечение, кото-

рое включает химиотерапию и гормональную терапию, лучевую терапию и иммунотерапию. Прогноз и уровень выживаемости варьируют в широких пределах; показатель относительной пятилетней выживаемости варьирует от 98 до 23% в зависимости от типа возникшего рака молочной железы. Рак молочной железы является вторым по распространенности раком в мире, и, например, в 2012 году было зарегистрировано около 1,7 миллиона новых случаев заболевания, и рак молочной железы занимал пятое место в качестве наиболее частой причины смерти от рака, составляя в абсолютном выражении приблизительно 521000 случаев смерти. Из этих случаев приблизительно 15% являются трижды негативными, которые не экспрессируют рецептор эстрогена, рецептор прогестерона (PR) или HER2. В некоторых вариантах осуществления трижды негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется как рак клеток молочной железы, у которых негативная экспрессия рецептора эстрогена (<1% клеток), негативная экспрессия рецептора прогестерона (<1% клеток), и которые являются HER2-негативными.

В вариантах осуществления рак представляет собой ER-положительный рак молочной железы, ER-негативный рак молочной железы, PR-положительный рак молочной железы, PR-негативный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы, HER2-негативный рак молочной железы, BRCA1/2-положительный рак молочной железы, BRCA1/2-негативный рак или трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой позднюю стадию рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой стадию II, стадию III или стадию IV рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой стадию IV рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой MSI-H рак молочной железы. В вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой MSS рак молочной железы. В вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой POLE-мутантный рак молочной железы. В вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой POLD-мутантный рак молочной железы. В вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы с высокой TMB. В вариантах осуществления рак молочной железы связан с нарушением гомологической рекомбинационной репарации/нарушением гомологической репарации ("HRD") или характеризуется мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR).

В некоторых вариантах осуществления пациент или группа пациентов, подвергаемых лечению с помощью способов по настоящему изобретению, имеют или подвержены эндометриальному раку ("EC"). Эндометриальная карцинома представляет собой самый распространенный рак женских половых путей, составляющий 10-20 случаев на 100000 женщин в год. Ежегодное число новых случаев эндометриального рака (EC) оценивается приблизительно в 325 тысяч во все мире. Кроме того, EC представляет собой рак, который наиболее часто возникает у женщин в постклимактерический период. Приблизительно 53% случаев эндометриального рака приходится на развитые страны. В 2015 году приблизительно 55000 случаев EC были диагностированы в США и в настоящее время нет таргетных терапий, одобренных для применения при эндометриальном раке (EC). Существует необходимость в средствах и схемах лечения, которые позволили бы повысить выживаемость в случае поздней стадии EC и рецидивирующего EC при проведении терапий I и II линии. По прогнозам, приблизительно 10170 человек должны были умереть от EC в США в 2016 году. Наиболее распространенной гистологической формой является эндометриоидная аденокарцинома, представляющая приблизительно 75-80% диагностируемых случаев. Другие гистологические формы включают маточную папиллярную серозную форму (менее 10%), светлоклеточную форму 4%, муцинозную форму 1%, плоскоклеточную форму менее 1% и смешанную форму приблизительно 10%.

С патогенетической точки зрения EC подразделяется на два различных типа, так называемые типы I и II. Опухоли типа I представляют собой карциномы с низкой степенью злокачественности и эстроген-связанные эндометриоидные карциномы (ЕЕС), в то время как опухоли II являются неэндометриоидными (НЕЕС) (в основном серозными и светлоклеточными) карциномами. Всемирная организация здравоохранения недавно обновила патологическую классификацию EC, в которую входит девять различных подтипов EC, но ЕЕС и серозная карцинома (SC) составляют подавляющее большинство случаев. ЕЕС представляют собой эстроген-связанные карциномы, которые возникают у перименопаузальных пациентов и которые предвещают предшествующие очаги поражения (эндометриальная гиперплазия/ эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия). При исследовании под микроскопом ЕЕС с низкой степенью злокачественности (ЕЕС 1-2) содержит трубчатые железы, напоминающие в некоторой степени пролиферативный эндометрий, с архитектурной сложностью в результате слияния желез и с решетчатым рисунком. ЕЕС с высокой степенью злокачественности характеризуется солидной моделью роста. В отличие от этого, SC возникает у постклимактерических пациенток в отсутствие гиперэстрогенизма. При исследовании под микроскопом SC характеризуется обильными фиброзными или отечными бугорками с заметной стратификацией опухолевых клеток, отпочковавшихся клеток и

анапластических клеток с крупными эозинофильными цитоплазмами. Подавляющее большинство ЕЕС являются опухолями с низкой степенью злокачественности (степени 1 и 2), и их связывают с благоприятным прогнозом, когда они ограничиваются маткой. ЕЕС со степенью 3 (ЕЕС3) является быстрорастущей опухолью с повышенной частотой метастазирования в лимфоузлы. Серозные карциномы (SC) являются очень агрессивными, не связаны с эстрогенной стимуляцией и в основном возникают у пожилых женщин. ЕЕС 3 и SC считаются опухолями с высокой степенью злокачественности. SC и ЕЕС3 сравнивали, используя данные программы Национального института онкологии США "Течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований" (SEER) за период с 1988 до 2001 гг. Они представляли 10 и 15% от ЕС соответственно, но составляли 39 и 27% случаев смерти от рака соответственно. Эндометриальные раки могут быть также подразделены на четыре молекулярных подгруппы: (1) ультрамутантный/POLE-мутантный; (2) гипермутированный MSI+ (например, MSI-H или MSI-L); (3) с низким числом копий/микросателлитно стабильный (MSS) и (4) с высоким числом копий/серозноподобный. Приблизительно 28% случаев являются MSI-высокими. (Murali, Lancet Oncol. (2014). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет разновидность 2L эндометриального рака с нарушением репарации ДНК. В вариантах осуществления эндометриальный рак представляет собой метастатический эндометриальный рак. В вариантах осуществления пациент имеет MSS эндометриальный рак. В вариантах осуществления пациент имеет MSI-H эндометриальный рак. В вариантах осуществления эндометриальный рак представляет собой MSI-L эндометриальный рак. В вариантах осуществления эндометриальный рак представляет собой MSS эндометриальный рак. В вариантах осуществления эндометриальный рак представляет собой POLE-мутантный эндометриальный рак (например, MSI-H эндометриальный рак, включающий POLE мутацию). В вариантах осуществления эндометриальный рак представляет собой POLD-мутантный эндометриальный рак (например, MSI-H эндометриальный рак, включающий POLD мутацию). В вариантах осуществления эндометриальный рак представляет собой эндометриальный рак с высокой ТМВ. В вариантах осуществления эндометриальный рак связан с нарушением гомологической рекомбинационной репарации/нарушением гомологической репарации ("HRD") или характеризуется мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR).

В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль яичников.

В вариантах осуществления рак представляет собой неэндометриальный рак (например, неэндометриальную солидную опухоль). В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления неэндометриальный рак является метастатическим раком. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой MSI-H рак. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой MSI-L эндометриальный рак. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой MSS рак. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой POLE-мутантный рак (например, MSI-H неэндометриальный рак, включающий POLE мутацию). В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой POLD-мутантный рак (например, MSI-H неэндометриальный рак, включающий POLD мутацию). В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой солидную опухоль (например, MSS солидную опухоль, MSI-H солидную опухоль, POLD-мутантную солидную опухоль или POLE-мутантную солидную опухоль). В вариантах осуществления неэндометриальный рак является раком с высокой ТМВ. В вариантах осуществления неэндометриальный рак связан с нарушением гомологической рекомбинационной репарации/нарушением гомологической репарации ("HRD") или характеризуется мутацией или делецией гена гомологической рекомбинационной репарации (HRR).

В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как плоскоклеточный NSCLC. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого с транслокацией гена ALK (например, NSCLC транслокацией ALK). В вариантах осуществления рак представляет собой NSCLC с выявленной транслокацией ALK. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой EGFR-мутантный рак легкого (например, EGFR-мутантный NSCLC). В вариантах осуществления рак представляет собой NSCLC с выявленной мутацией EGFR.

В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный (CRC) рак (например, солидную опухоль). В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак на поздней стадии. В вариантах осуществления колоректальный рак является метастатическим колоректальным раком. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой MSI-H колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой MSS колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLE-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLD-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак с высокой ТМВ.

В вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому на поздней стадии. В вариантах осуществления меланома является

метастатической меланомой. В вариантах осуществления меланома представляет собой MSI-H меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой MSS меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой POLE-мутантную меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой POLD-мутантную меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому с высокой TMB.

В вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак (например, рецидивирующий гинекологический рак, такой как рецидивирующий эпителиальный рак яичников, рецидивирующий рак фаллопиевой трубы, рецидивирующий первичный перитонеальный рак или рецидивирующий эндометриальный рак).

Гинекологические раки.

В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению могут применяться для лечения гинекологического рака, такого как рак яичников, рак фаллопиевой трубы, рак шейки матки, рака влагалища, рака женских наружных половых органов, рака матки или первичного перитонеального рака. В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой эпителиальную карциному. Эпителиальные карциномы составляют от 85 до 90% раков яичников. Исторически считается, что рак возникает на поверхности яичника, но новые доказательства позволяют предположить, что, по меньшей мере, некоторые типы рака яичников возникают в специальных клетках в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой маленькие протоки, которые связывают яичники женщины с ее маткой, которые являются частью репродуктивной системы женщины. В нормальной репродуктивной системе у женщин, имеется две фаллопиевы трубы, расположенные по одной на каждой стороне матки. Раковые клетки, которые возникают в фаллопиевой трубе, могут на ранних стадиях выходить на поверхность яичника.

Термин "рак яичников" часто используют для описания эпителиальных раков, которые возникают в яичнике, в фаллопиевой трубе и из слизистой оболочки брюшной полости, называемой брюшиной. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или включает эмбрионально-клеточную опухоль. Эмбрионально-клеточные опухоли представляют собой тип рака яичников, который развивается в клетках яичников, продуцирующих яйцеклетки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или включает стромальную опухоль. Стромальные опухоли развиваются в клетках соединительной ткани, которая удерживает яичники вместе, и эта ткань иногда вырабатывает женские гормоны, называемые эстрогенами. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или включает гранулезоклеточную опухоль. Гранулезоклеточные опухоли могут выделять эстрогены, что приводит к нетипичным кровотечениям из влагалища во время диагностики.

В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак (например, рак яичников) является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак (например, рак яичников) представляет собой гинекологический рак на поздней стадии (например, рак яичников). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гинекологический рак стадии II, стадии III или стадии IV (например, рак яичников).

Ожидаемая частота возникновения эпителиального рака яичников у женщин в США в 2012 году составляла приблизительно 22280 случаев (15500 случаев смерти), а в Европе в 2012 году оценивалась в 65 538 случаев (42704 случаев смерти). При постановке диагноза у большинства женщин обнаруживают позднюю стадию заболевания, что объясняет высокий уровень смертности. Стандартная терапия для рака яичников на поздней стадии обычно состоит из циторедуктивного оперативного вмешательства и химиотерапии. Начальная химиотерапия состоит из химиотерапии либо с использованием таксана, либо препарата платины, или их комбинации. Несмотря на сообщения о том, что у пациентов вначале достигался ответ на лечение первой линии, тем не менее у многих из тех пациентов, у которых первоначально достигался ответ на лечение, в конечном итоге возникали рецидивы в течение 1-3 лет. После рецидива пациенты умеренно или плохо реагируют на последующую химиотерапию. Кроме того, клиническую проблему представляет непереносимость к препаратам платины, так как в ходе продолжающегося лечения возрастает риск кумулятивной токсичности. Несмотря на изначально высокую частоту достигаемых ответов, существует значительная нерешенная проблема, обусловленная высокой частотой возникновения рецидивов. Попытки улучшить стандартную химиотерапию двумя препаратами (карбоплатином и паклитакселом) путем добавления третьего цитотоксического препарата (топотекана, гемцитабина или доксила) потерпели неудачу (du Bois et al., 2006 и Pfisterer et al., 2006).

Рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению могут применяться для лечения рака молочной железы. Обычно, рак молочной железы возникает либо в клетках вырабатывающих молоко желез, называемых дольками, либо в протоках. Значительно реже рак молочной железы может возникать в стромальных тканях. Эти ткани включают жировые и грубоволокнистые соединительные ткани молочной железы. Со временем клетки рака молочной железы могут проникать в близлежащие ткани, такие как лимфатические узлы или легкие, в результате процесса, известного как метастазирование. Стадия рака молочной железы, размер опухоли и скорость ее роста, все вместе являются факторами, которые определяют тип предлагаемого лечения. Варианты лечения включают операцию по уда-

лению опухоли, медикаментозное лечение, которое включает химиотерапию и гормональную терапию, лучевую терапию и иммунотерапию. Прогноз и уровень выживаемости варьируют в широких пределах; показатель относительной пятилетней выживаемости варьирует от 98 до 23% в зависимости от типа возникшего рака молочной железы. Рак молочной железы является вторым по распространенности раком в мире, и, например, в 2012 году было зарегистрировано около 1,7 миллиона новых случаев заболевания, и рак молочной железы занимал пятое место в качестве наиболее частой причины смерти от рака, составляя в абсолютном выражении приблизительно 521000 случаев смерти. Из этих случаев приблизительно 15% являются трижды негативными, которые не экспрессируют рецептор эстрогена, рецептор прогестерона (PR) или HER2. В некоторых вариантах осуществления трижды негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется как рак клеток молочной железы, у которых негативная экспрессия рецептора эстрогена (<1% клеток), негативная экспрессия рецептора прогестерона (<1% клеток) и которые являются HER2-негативными.

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является метастатическим раком молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой стадию II, стадию III или стадию IV рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой стадию IV рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

Рецидивирующие типы раков.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующий рак, который ранее подвергался лечению методом химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой препарат платины. В некоторых таких вариантах осуществления, препарат платины выбирают из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, неаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

В некоторых вариантах осуществления рак характеризуют как "резистентный к препаратам платины". В некоторых вариантах осуществления резистентный к препаратам платины рак представляет собой рак, который прогрессирует в течение 3 лет (например, в течение 30 месяцев, в течение 24 месяцев, в течение 18 месяцев, в течение 12 месяцев, в течение 6 месяцев) после завершения химиотерапии на основе препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления резистентный к препаратам платины рак представляет собой рак, который прогрессирует в процессе проведения у пациента химиотерапии на основе препаратов платины (т.е. пациент имеет "рак, поддающийся лечению по настоящему изобретению, который представляет собой рак, рефрактерный к препаратам платины"). В некоторых вариантах осуществления рак характеризуют как "рефрактерный к препаратам платины".

В некоторых вариантах осуществления пациент с рецидивирующим раком, которого ранее подвергали химиотерапии на основе препаратов платины, проявлял ответ с продолжительностью, по меньшей мере, 6 месяцев (например, по меньшей мере 6 месяцев, 8 месяцев, 10 месяцев, 12 месяцев, 14 месяцев, 16 месяцев, 18 месяцев, 24 месяцев) на терапию на основе препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления пациент проявлял ответ с продолжительностью по меньшей мере 6 месяцев на первую линию терапии на основе препаратов платины, но на текущий момент его считают резистентным к препаратам платины. В некоторых вариантах осуществления пациента с рецидивирующим раком подвергали 1, 2, 3, 4 или 5 линиям предшествующей химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующий с высокой степенью злокачественности серозный рак яичника, фаллопиевой трубы или первичный перитонеальный рак, и ранее он был подвергнут химиотерапевтическому лечению по поводу поздней стадии заболевания/метастатического заболевания и проявлял ответ с продолжительностью по меньшей мере 6 месяцев на первую линию терапии на основе препаратов платины, но на текущий момент его считают резистентным к препаратам платины.

В некоторых вариантах осуществления пациента с раком подвергали адъювантной терапии. В некоторых вариантах осуществления адъювантная терапия представляет собой дополнительное лечение рака, которое проводится после первичного лечения для снижения риска рецидива рака. Адъювантная терапия может включать химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, таргетную терапию или биологическую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациента с раком подвергали лечению по меньшей мере по одной схеме предшествующего лечения для поздней стадии/метастатического заболевания, и рак рецидивировал/прогрессировал во время или в течение 1 месяца после завершения адъювантной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациента с рецидивирующим раком подвергали лечению с помощью 1, 2, 3, 4, или 5 линий предшествующей химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациента с трижды негативным раком молочной железы (TNBC) подвергали лечению по меньшей мере по одной схеме предшествующего лечения для поздней стадии/метастатического заболевания, и рак рецидивировал/прогрессировал во время или в течение 1 месяца после завершения адъювантной химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления пациенты имеют прогрессию заболевания в течение шести месяцев после последней (последний на текущий момент) линии терапии на основе препаратов платины, и их можно отнести к "резистентный к препаратам платины" пациентам. В некоторых вариантах осуществе-

ствления пациенты имеют прогрессию заболевания в течение в течение 30 дней после последней (последний на текущий момент) линии терапии на основе препаратов платины, и их можно отнести как имеющим "рак, поддающийся лечению по настоящему изобретению, который представляет собой рак, резистентный к препаратам платины". В некоторых таких вариантах осуществления, пациент проявлял ответ с продолжительностью по меньшей мере 6 месяцев на первую линию терапии на основе препаратов платины.

Ген BRCA.

В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется нарушениями репараций ДНК, такими как мутации BRCA. BRCA 1 и 2 изначально идентифицировали в качестве генов-супрессоров опухолевого роста, нарушения в которых связывали с повышенной частотой возникновения конкретных злокачественных новообразований. В некоторых вариантах осуществления рак имеет одну или более генеративных мутаций BRCA, спорадических мутаций BRCA и гиперметилирование промотора BRCA. В некоторых вариантах осуществления рак имеет комбинацию двух или более генеративных мутаций BRCA, спорадических мутаций BRCA и гиперметилирование промотора BRCA. Генеративные мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 обнаруживаются у большинства пациентов с наследственными раком молочной железы или раком яичников. Инактивация гена BRCA-1 или BRCA-2 под воздействием других механизмов, в том числе соматических мутаций BRCA-1/2 и/или сайленсинга генов в результате гиперметилирования промотора, возникает у значительной части некоторых спорадических раков. В частности, в случае рака яичников соматические мутации BRCA-1 или BRCA-2 обнаруживаются в 10-15% из всех эпителиальных карцином яичника (EOCs), и было выявлено сильное уменьшение экспрессии BRCA-1 у значительной части спорадических раков яичника.

BRCA играет ключевую роль в репарации ДНК, в том числе гомологической рекомбинации. По оценкам, более половины случаев серозного рака яичника с высокой степенью злокачественности характеризуются нарушением репарации ДНК. Опухолевые клетки с дефектом BRCA могут представлять собой объекты для терапевтического воздействия средств, которые ингибируют сигнальные пути репарации ДНК и используют синтетические механизмы поражения при лечении рака.

В некоторых вариантах осуществления субъект, поддающийся лечению с помощью способов по настоящему изобретению, характеризуется "положительным статусом BRCA", "BRCA+" или "BRCA-мутант". В некоторых вариантах осуществления пациент с "положительным статусом BRCA" относится к пациенту, у которого во взятом у него образце была обнаружена пониженная экспрессия BRCA1 и/или BRCA2.

В некоторых вариантах осуществления субъект, поддающийся лечению с помощью способов по настоящему изобретению, характеризуется "негативным статусом BRCA", "BRCA-" или "BRCA-немутантного типа". В некоторых вариантах осуществления негативный статус BRCA относится к пациенту, у которого во взятом у него образце было обнаружено наличие последовательности немутантного BRCA1 и/или BRCA2 (например, BRCA^{wt}).

Дефицит гомологической рекомбинации.

В некоторых аспектах и в некоторых вариантах осуществления может быть оценен статус дефицита гомологической рекомбинации (HRD) у субъекта или у рака субъекта, поддающегося лечению с помощью способов по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления HRD может быть оценен путем использования следующих хромосомных маркеров: LOH (потеря гетерозиготности), LST (крупномасштабные переходы состояний) и TAI (теломерный аллельный дисбаланс).

Гомологическая рекомбинация является важным сигнальным путем для репарации ДНК, в частности, что касается репарации разрывов двухцепочечной ДНК. Дефицит гомологической рекомбинации может приводить к использованию других сигнальных путей для репарации ДНК, таких как негомологичное соединение концов (NHEJ). Однако NHEJ является более ненадежным по сравнению с гомологической рекомбинацией при репарации ДНК, что приводит к большому числу мутаций и в результате к повышению риска хромосомной нестабильности и трансформации опухоли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент может быть HRD-негативным. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что субъект, имеющий HRD-негативный статус, относится к субъекту, не имеющему дефицита гомологической рекомбинации на основании исследования биологического образца, взятого у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения, пациент может быть HRD-положительным. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что субъект, имеющий HRD-положительный статус, относится к субъекту, имеющему дефицит гомологической рекомбинации на основании исследования биологического образца, взятого у субъекта.

PD-L1 негативный рак.

В некоторых аспектах и в некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с негативным PD-L1 статусом. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что определенное субъекта как имеющего рак, который является PD-L1 негативным, означает, что в раковых клетках у субъекта понижена или отсутствует экспрессия PD-L1. Экспрессия PD-L1 может быть измерена любым методом, известным любому специалисту в данной области. Например, экспрессия PD-L1 может быть измерена путем проведения иммуногистохимического исследования (ИНС) с использованием набора реа-

гентов PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA). В некоторых вариантах осуществления рак является PD-L1 негативным, если экспрессия в раковых клетках по сравнению с иммунными клетками по результатам IHC составляет 1% или менее.

Роль поли(АДФ-рибоза)полимераз (PARPs).

Поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARPs) представляют собой семейство ферментов, которые расщепляют NAD⁺, высвобождая никотинамид, и постепенно добавляют звенья ADP-рибозы для образования полимеров ADP-рибозы. Соответственно, активация ферментов PARP может приводить к снижению уровней клеточного NAD⁺ (например, PARPs в качестве потребителей NAD⁺) и опосредовать клеточный сигнальный путь путем ADP-рибозилирования целей по ходу транскрипции. PARP-1 представляет собой фермент, связывающий "цинковые пальцы" ДНК, который активируется путем связывания с двухцепочечными или одноцепочечными разрывами ДНК. Известно, что алкилирующие средства могут снижать содержание NAD⁺ в опухолевых клетках, и открытие PARPs объяснило это явление. (Parp Inhibitors and Cancer Therapy. Curtin N. in Poly ADP Ribosylation. ed. Alexander Burke, Lands Bioscience and Springer Bioscience, 2006, 218-233). Алкилирующие средства индуцируют разрывы цепочек ДНК, которые активируют PARP-1, являющийся частью сигнального пути репарации ДНК. Поли ADP-рибозилирование ядерных белков под воздействием PARP-1 превращает повреждение ДНК во внутриклеточные сигналы, которые могут либо активировать репарацию ДНК (например, с помощью сигнального пути эксцизионной репарации оснований (BER)), либо запускать гибель клеток в присутствии повреждения ДНК, которое является слишком обширным и не может быть эффективно репарировано.

PARP-2 содержит каталитический домен и способен катализировать реакцию поли(ADP-рибозил)ирования. PARP-2 проявляет автомодификационные свойства, аналогичные PARP-1. Белок локализуется в ядре *in vivo* и может лежать в основе синтеза остаточной поли(ADP-рибозы), наблюдаемого в PARP-1-дефицитных клетках, обработанных алкилирующими средствами или пероксидом водорода. Некоторые средства, которые ингибируют PARP (например, средства, главным образом нацеленные на ингибирование PARP-1), могут также ингибировать PARP-2 (например, нирапариб).

Роль ферментов PARP в ответе на повреждение ДНК (например, репарация ДНК в ответ на генотоксический стресс) позволило выдвинуть убедительное предположение о том, что ингибиторы PARP могут применяться в качестве противораковых средств. Ингибиторы PARP могут быть особенно эффективными при лечении раков, возникающих в клетках зародышевой линии или вследствие спорадического дефицита в сигнальном пути гомологической рекомбинации при репарации ДНК, таких как BRCA-1 и/или BRCA-2 дефицитные раки.

Результаты преклинических *ex vivo* и *in vivo* экспериментов приводят к выводу о том, что ингибиторы PARP обладают селективной цитотоксичностью в отношении опухолей с гомозиготной инактивацией генов BRCA-1 и/или BRCA-2, которые, как известно, играют важную роль в сигнальном пути гомологической рекомбинации (HR) при репарации ДНК. Биологической основой для применения ингибиторов PARP в качестве монотерапии при типах рака с дефектами в BRCA-1 и/или BRCA-2 является потребность в PARP-1 и PARP-2 для эксцизионной репарации оснований (BER) поврежденной ДНК. После образования разрывов одноцепочечной ДНК, PARP-1 и PARP-2 связываются в местах очагов поражения активируются и катализируют и катализируют добавление длинных полимеров ADP-рибозы (PAR цепочек) на некоторые белки, связанные с хроматином, включая гистоны, сам по себе PARP и различные белки репарации ДНК. Это приводит к релаксации хроматина и быстрому рекрутменту факторов репарации ДНК, которые достигают и подвергают репарации разрывы ДНК. Нормальные клетки подвергают репарации до 10000 дефектов ДНК в сутки, и одноцепочечные разрывы являются наиболее распространенной формой повреждения ДНК. Клетки с дефектами в сигнальном пути эксцизионной репарации оснований (BER) входят в S-фазу с не подвергнутыми репарации одноцепочечными разрывами. Существовавшие одноцепочечные разрывы превращаются в двухцепочечные разрывы по мере того, как механизм репликации проходит через разрыв. Двухцепочечные разрывы, присутствующие во время S-фазы, преимущественно подвергаются репарации за счет сигнального пути не содержащей ошибок гомологической рекомбинации (HR). Клетки с инактивацией генов, требующихся для HR, таких как BRCA-1 и/или BRCA-2, аккумулируют репликативные остановленные вилки во время S фазы и могут использовать допускающее ошибки негомологичное соединение концов (NHEJ) для репарации поврежденной ДНК. Считается, что как неспособность завершить S-фазу (из-за репликативных остановленных вилок), так и допускающая ошибки репарация путем NHEJ способствуют гибели клеток.

Не привлекая в качестве доказательства какую-либо теорию, тем не менее можно предположить, что лечение с помощью ингибиторов PARP может селективно поражать субпопуляции раковых клеток с нарушениями сигнальных путей репарации ДНК (например, инактивацией BRCA-1 и/или BRCA-2). Например, опухоль, возникающая у пациента с генеративной мутацией BRCA, имеет нарушение сигнального пути гомологической рекомбинации репарации ДНК и будет все больше и больше зависеть от BER, пути, блокированного ингибиторами PARP, для сохранения геномной целостности. Это концепцию индуцирования гибели путем использования ингибиторов PARP для блокирования одного пути репарации ДНК в опухолях с уже существующими нарушениями в сигнальных путях репарации комплементарной ДНК, называют синтетической летальностью.

Терапевтические возможности ингибиторов PARP дополнительно расширяются в результате обнаружения того факта, что ингибиторы PARP имеют активность не только при монотерапии HR-дефицитных опухолей, но также являются эффективными в преclinical моделях в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как цисплатин, карбоплатин, алкилирующие и метилирующие средства, с лучевой терапией и с ингибиторами топоизомеразы I. В отличие от основной причины применения в качестве монотерапии, при которой ингибирование только PARP является достаточным для гибели клеток при HR-дефицитных типах рака (вследствие эндогенного повреждения ДНК), PARP требуется для репарации повреждений ДНК, индуцированных в результате применения стандартной цитотоксической химиотерапии. В некоторых случаях, специфическая роль PARP неизвестна, но известно, что PARP требуется для высвобождения захваченных комплексов топоизомеразы I/иринотекан из ДНК. Темозоломид-индуцированное повреждение ДНК подвергается репарации под действием сигнального пути BER, который нуждается в PARP для рекрутмента белков для осуществления репарации. Комбинированные терапии, которые усиливают противораковое терапевтическое воздействие или обеспечивают синергетический эффект без значительного увеличения токсичности, могут обеспечивать существенные положительные эффекты раковым пациентам, в том числе пациентам с раком яичников.

Ингибиторы PARP.

Не привлекая в качестве доказательства какую-либо теорию, тем не менее можно предположить, что лечение с помощью ингибиторов PARP (например, ингибиторов PARP-1/2) позволяет селективно уничтожать субпопуляцию типов раковых клеток путем использования их нарушений в репарации ДНК. Типа рака человека обнаруживают отсутствие геномной стабильности и повышенную частоту мутаций вследствие лежащих в основе дефектов в репарации ДНК. Эти нарушения делают клетки более зависимыми от оставшихся сигнальных путей репарации ДНК, и ожидается, что таргетирование этих путей будет оказывать значительно большее влияние на выживаемость опухолевых клеток, чем на выживаемость нормальных клеток.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгат моноклонального антитела B3-LysPE40, MP 124, нирапариб (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариб (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R503, R554, рукапариб (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ол, в том числе любые их соли и производные. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP, представляет собой комбинацию средств. В некоторых конкретных вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP может быть приготовлен в форме его фармацевтически приемлемой соли. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что такие солевые формы могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм.

Таргетирование было также продемонстрировано путем измерения активности PARP в гомогенатов опухоли при исследованиях ксенотрансплантатной опухоли. Было показано, что нирапариб индуцирует остановку клеточного цикла, в частности, остановку в G2/M фазе клеточного цикла. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается способ индуцирования остановки клеточного цикла опухолевой клетки, где способ включает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагается способ индуцирования остановки G2/M фазы клеточного цикла опухолевой клетки, где способ включает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагается способ индуцирования остановки G2/M фазы клеточного цикла BRCA-1 и/или BRCA-2-дефицитных клеток, где способ включает введение нирапариба пациенту, нуждающемуся в этом.

При диагнозе рака яичников, у большинства женщин обнаруживается заболевание на поздней стадии, что является причиной высокого процента смертности. Пациентов со 2, 3 или 4 стадией заболевания следует подвергать хирургическому вмешательству по уменьшению размера опухоли, если заболевание является потенциально операбельным, и затем проводить химиотерапию в течение 4-8 циклов. Начальная химиотерапия может состоять либо из внутривенной химиотерапии, либо из комбинации внутривенной и интраперитонеальной химиотерапии. Внутривенная химиотерапия обычно состоит из таксана (паклитаксела или доцетаксела) и препарата платины (цисплатина или карбоплатина). Приблизительно 75% пациентов отвечают на терапию первой линии, и их считают чувствительными к препаратам платины, что стандартно определяется как отсутствие рецидива или прогрессии заболевания после лечения в течение минимально 6 месяцев. Однако у 70% пациентов в конечном счете возникает рецидив в течение от 1 до 3 лет. Попытки улучшить стандартную терапию платиновыми препаратами на основе химиотерапии двумя препаратами путем добавления третьего цитотоксического средства потерпели неудачу с точ-

ки зрения как выживаемости без прогрессирования заболевания, так и общей выживаемости, и приводило к увеличению токсического действия (du Bois et al., 2006 and Pfisterer, et al., 2006). Существует очень важная нерешенная проблема, связанная с высокой частотой рецидивов даже после изначально высокой частоты ответов на лечение.

Нирапариб.

Нирапариб, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин, представляет собой пероральный эффективный ингибитор поли(аденозиндифосфат[ADP]рибоза)полимеразы (PARP)-1 и (PARP)-2. См. патентные документы WO 2008/084261 (опубликованный 17 июля 2008 г.) и WO 2009/087381 (опубликованный 16 июля 2009 г.), содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. Нирапариб может быть синтезирован по схеме 1, описанной в патентном документе WO 2008/084261. Используемый в изобретении термин "нирапариб" обозначает любое соединение в форме свободного основания ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин), солевую форму, в том числе фармацевтически приемлемые соли, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина (например, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина тозилат) или его сольватированную или гидратированную форму (например, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина тозилата моногидрат). В некоторых вариантах осуществления такие формы могут индивидуально называться как "нирапариб в форме свободного основания", "нирапариба тозилат" и "нирапариба тозилата моногидрат" соответственно. Если не указано иное, то термин "нирапариб" включает все формы соединения (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина.

В некоторых вариантах осуществления нирапариб может быть приготовлен в форме фармацевтически приемлемой соли. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что такие солевые формы могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления нирапариб приготавливают в форме гидрата.

В конкретных вариантах осуществления, нирапариб приготавливают в форме тозилатной соли. В некоторых вариантах осуществления нирапариб приготавливают в форме моногидрата тозилатной соли.

Кристаллическая соль моногидрата тозилата нирапариба разрабатывается в качестве средства для монотерапии опухолей с нарушениями сигнального пути гомологической рекомбинации (HR) репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и в качестве сенсibiliзирующего средства в комбинации с цитотоксическими средствами и лучевой терапией.

Нирапариб представляет собой сильный и селективный ингибитор PARP-1 и PARP-2 с ингибирующей концентрацией при 50% случаев относительно контроля (IC_{50}) = 3,8 и 2,1 нМ соответственно и имеет по меньшей мере в 100 раз более высокую селективность по сравнению с другими представителями PARP-семейства. Нирапариб ингибирует активность PARP, стимулированную в результате повреждения ДНК, вызванного добавлением пероксида водорода, в различных клеточных линиях с величиной IC_{50} и ингибирующей концентрацией при 90% случаев относительно контроля (IC_{90}) приблизительно 4 и 50 нМ соответственно.

Нирапариб проявляет селективную антипролиферативную активность в отношении линий раковых клеток, в которых была подавлена экспрессия BRCA-1 или BRCA-2 или которые несли мутации BRCA-1 или BRCA-2 по сравнению с их аналогами немутантного типа. Антипролиферативная активность нирапариба в отношении BRCA-дефективных клеток обусловлена остановкой клеточного цикла в G2/M с последующим апоптозом. Нирапариб также обладает селективным цитотоксическим действием в отношении выбранных клеточных линий саркомы Юинга, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и мелкоклеточного рака легкого (SCLC), а также в отношении линий опухолевых клеток, несущих гомозиготную инактивацию гена ATM. Нирапариб проявляет слабую активность в отношении нормальных клеток человека. Результаты *in vivo* исследований показали сильное противоопухолевое действие в случаях BRCA-1 мутантного рака молочной железы (MDA-MB-436), BRCA-2 мутантного рака поджелудочной железы (CAPAN-1), ATM-мутантной лимфомы из клеток зоны мантии (GRANTA-519), серозного рака яичников (OVCAR3), колоректального рака (HT29 и DLD-1), возникшей у пациента саркомы Юинга, и ксенотрансплантатных моделей TNBC у мышей.

Рецептор программируемой клеточной гибели типа 1 (PD-1).

Рецептор программируемой гибели типа 1 (PD-1) (также называемый рецептором программируемой клеточной гибели типа 1) (кодируемый геном *Pdcd1*) представляет собой тип I трансмембранного белка из 268 аминокислот, изначально идентифицированный путем вычитающей гибридизации Т-клеточной линии мыши, подвергающейся апоптозу (Ishida et al., Embo J., 11:3887-95 (1992)). Нормальная функция PD-1, экспрессирующего на клеточной поверхности активированных Т-клеток в здоровом состоянии, заключается в понижающей модуляции нежелательных или чрезмерных иммунных ответов, включая аутоиммунные реакции.

PD-1 является представителем семейства CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток и экспрессируется на активированных Т-клетках, В-клетках и клетках миелоидного роста (Greenwald et al., Annu. Rev. Immunol., 23:515-548 (2005); и Sharpe et al., Nat. Immunol., 8:239-245 (2007)). PD-1 является представителем семейства ингибиторных рецепторов CD28, которое также включает CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA.

PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata et al., supra; Okazaki et al. (2002), *Curr. Opin. Immunol.* 14:391779-82; Bennett et al. (2003), *J. Immunol.* 170:711-8).

Для PD-1 были идентифицированы два лиганда, PD лиганд 1 (PD-L1) и PD лиганд 2 (PD-L2), каждый из которых принадлежит к суперсемейству B7 белка (Greenwald et al., supra). Было показано, что PD-1 отрицательно регулирует сигнальный путь антигенного рецептора в результате взаимодействия с его лигандами (PD-L1 и/или PD-L2).

PD-L1 экспрессируется в различных типах клеток, включая клетки легкого, сердца, тимуса, селезенки и почки (см., например, публикации Freeman et al., *J. Exp. Med.*, 192(7):1027-1034 (2000) и Yamazaki et al., *J. Immunol.*, 169(10):5538-5545 (2002)). Экспрессия PD-L1 повышающе регулируется на макрофагах и дендритных клетках (DC) в ответ на обработку липополисахаридом (LPS) и GM-CSF, а также на Т-клетках и В-клетках при передаче сигналов через рецепторы Т-клеток и В-клеток. PD-L1 также экспрессируется в различных линиях опухолевых клеток мыши (см., например, публикации Iwai et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 99(9):12293-12297 (2002); и Blank et al. al., *Cancer Res.*, 64(3):1140-1145 (2004)). В отличие от этого PD-L2 характеризуется более ограниченным профилем экспрессии и экспрессируется главным образом антигенпрезентирующими клетками (например, дендритными клетками и макрофагами) и некоторыми линиями опухолевых клеток (см., например, публикацию Latchman et al., *Nat. Immunol.*, 2(3):261-238 (2001)). Высокая экспрессия PD-L1 в опухолях, будь то опухолевые клетки, строма или другие клетки из микроокружения опухоли, коррелирует с неблагоприятным клиническим прогнозом, предположительно в результате ингибирования эффекторных Т-клеток и повышающей регуляции регуляторных Т-клеток (Treg) в опухоли.

PD-1 и представители семейства являются трансмембранными гликопротеинами типа I, содержащими домен Ig варибельного типа (V-типа), ответственный за связывание лигандов, и цитоплазматический концевой сегмент, который отвечает за связывание сигнальных молекул. Цитоплазматический концевой сегмент PD-1 содержит два сигнальных мотива на основе тирозина: иммунорецепторный мотив ингибирования на основе тирозина (ITM) и иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина (ITSM). PD-1 отрицательно регулирует активацию Т-клеток, и эта ингибирующая функция связана с ITSM в цитоплазматическом домене (см., например, публикацию Greenwald et al., упомянутую выше; и Parry et al., *Mol. Cell. Biol.*, 25:9543-9553 (2005)). После стимуляции Т-клеток, PD-1 рекрутирует тирозинфосфатазы SHP-1 и SHP-2 для мотива ITSM в его цитоплазматический концевой сегмент, что приводит к дефосфорилированию эффекторных молекул, таких как CD3 ζ , PKC θ и ZAP70, которые участвуют в CD3 Т-клеточном сигнальном каскаде. Механизм, с помощью которого PD-1 подавляет Т-клеточные ответы, аналогичен, но отличается от механизма подавления у CTLA-4. Было показано, что PD-1 экспрессируется на активированных лимфоцитах, в том числе на периферических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках, В-клетках, регуляторных Т-лимфоцитах и естественных клетках-киллерах. Экспрессия была также обнаружена в процессе развития тимуса на CD4⁺/CD8⁻ (дважды негативных) Т-клетках, а также в субпопуляциях макрофагов и дендритных клеток. Лиганды для PD-1 (PD-L1 и PD-L2) конститутивно экспрессируются или могут индуцироваться в различных типах клеток. PD-L1 экспрессируется при низких уровнях на различных негематопоэтических тканях, особенно на эндотелии сосудов, тогда как белок PD-L2 преимущественно экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, обнаруживаемых в лимфоидной ткани или в средах с хроническим воспалением. Оба лиганда являются трансмембранными рецепторами типа I, содержащими как IgV-, так и IgC-подобные домены во внеклеточной области и в коротких цитоплазматических областях с неизвестными сигнальными мотивами. Связывание любого лиганда PD-1 с PD-1 ингибирует активацию Т-клеток, запускаемую с помощью рецептора Т-клеток. Считается, что PD-L2 контролирует активацию иммунных Т-клеток в лимфоидных органах, тогда как PD-L1 служит для подавления нежелательной функции Т-клеток в периферических тканях. Несмотря на то, что здоровые органы экспрессируют мало (если они экспрессируют) PD-L1, тем не менее было продемонстрировано, что различные типы рака экспрессируют избыточные уровни этого ингибитора Т-клеток, который благодаря своему взаимодействию с рецептором PD-1 на опухолеспецифических Т-клетках играет чрезвычайно важную роль в ускользании опухолей от иммунологического надзора.

Дефицит PD-1 может приводить к аутоиммунной реакции. Например, было показано, что у C57BL/6 PD-1 нокаутных мышей развивается волчаноподобный синдром (см., например, публикацию Nishimura et al., *Immunity*, 11:141-1151 (1999)). У людей единичный нуклеотидный полиморфизм в гене PD-1 связан с более высокой частотой возникновения системной красной волчанки, диабета 1 типа, ревматоидного артрита и прогрессированием рассеянного склероза (см., например, публикации Nielsen et al., *Tissue Antigens*, 62(6):492-497 (2003); Bertias et al., *Arthritis Rheum.*, 60(1):207-218 (2009); Ni et al., *Hum. Genet.*, 121(2): 22-232 (2007); Tahoori et al., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(5):763-767 (2011) и Kroner et al., *Ann. Neural.*, 58(1):50-57 (2005)). Аномальная экспрессия PD-1 также имела отношение к дисфункциям Т-клеток при некоторых патологиях, таких как ускользание опухоли от иммунологического надзора и хронические вирусные инфекции (см., например, публикации Barber et al., *Nature*, 439:682-687 (2006) и Sharpe et al., упомянутую выше). PD-1 аномально экспрессируется при различных типах рака (см., например, Brown et al., *J. Immunol.*, 170:1257-1266 (2003) и Flies et. al, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84:409-421 (2011)), и экспрессия PD-L1 при некоторых почечно-клеточных карциномах корре-

лирует с агрессивностью опухоли.

Недавние исследования показывают, что подавление Т-клеток, индуцированное PD-1, также играет роль в подавлении противоопухолевого иммунитета. Например, PD-L1 экспрессируется на различных опухолях человека и мыши, и связывание PD-1 с PD-L1 на опухолях приводит к подавлению Т-клеток и к ускользанию опухоли от иммунологического надзора и к ее защите (Dong et al., *Nat. Med.* 8:793-800 (2002)). Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками напрямую связана с их устойчивостью к лизису под воздействием противоопухолевых Т-клеток *in vitro* (Dong et al., упомянутая выше; и Blank et al., *Cancer Res.*, 64:1140-1145 (2004)). PD-1 нокаутные мыши устойчивы к опухолевому заражению (Iwai et al., *Int. Immunol.*, 17:133-144 (2005)), а Т-клетки от PD-1 нокаутных мышей проявляют высокую эффективность в отторжении опухоли при адоптивном переносе мышам-опухоленосителям (Blank et al., упомянутая выше). Блокирование ингибирующих сигналов PD-1 путем использования моноклонального антитела может усиливать противоопухолевый иммунитет организма-хозяина у мышей (Iwai et al., упомянутая выше; и Hirano et al., *Cancer Res.*, 65:1089-1096 (2005)), и высокие уровни экспрессии PD-L1 в опухолях связывают с неблагоприятным прогнозом для многих типов рака человека (Hamanishi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104:3360-3365 (2007), Brown et al., *J. Immunol.*, 170:1257-1266 (2003) и Flies et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4):409-421 (2011)).

На основании вышеизложенного были разработаны стратегии для ингибирования активности PD-1 с целью лечения различных типов рака и потенцирования иммунного ответа (например, для лечения инфекционных заболеваний) (см., например, публикацию Ascierto et al., *Clin. Cancer Res.*, 19(5):1009-1020 (2013)). Для этого были созданы моноклональные антитела, нацеленные на PD-1, для лечения рака (см., например, публикации Weber, *Semin. Oncol.*, 37(5):430-4309 (2010) и Tang et al., *Current Oncology*. Отчеты, 15(2):98-104 (2013)). Например, ниволумаб (также известный как BMS-936558) позволял достигать полных или частичных ответов при немелкоклеточном раке легкого, меланоме и почечно-клеточном раке в фазе I клинического испытания (см., например, Topalian, *New England J. Med.*, 366:2443-2454 (2012)), и в настоящее время ниволумаб проходит фазу III клинических испытаний. MK-3575 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против PD-1, которое доказало свою противоопухолевую активность в фазе I клинических испытаний (см., например, публикацию Patnaik et al., 2012 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Abstract # 2512). Кроме того, недавно полученные результаты свидетельствуют о том, что терапии, таргетированные на PD-1, могут усиливать иммунные ответы против патогенов, таких как ВИЧ (см., например, публикацию Porichis et al., *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 9(1):81-90 (2012)). Однако, несмотря на эти достижения, по-прежнему существует необходимость в разработке эффективных терапий и схем лечения людей.

Средства, которые ингибируют активацию сигнального пути PD-1.

Средства, которые ингибируют активацию сигнального пути PD-1 для применения в комбинированной терапии по настоящему изобретению, включают средства, которые связывают и блокируют рецепторы PD-1 на Т-клетках без запуска ингибирующей сигнальной трансдукции, средства, которые связываются с лигандами PD-1 для предотвращения их связывания с PD-1, средства, которые делают и то и другое, и средства, которые предотвращают экспрессию генов, которые кодируют либо PD-1, либо природные лиганды PD-1. Соединения, которые связываются с природными лигандами PD-1, включают сам PD-1, а также активные фрагменты PD-1, а в случае лиганда В7-Н1 включают белки и фрагменты В7.1. Такие антагонисты включают белки, антитела, бессмысловые молекулы и малые органические молекулы.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, связывается с PD-1 человека. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, связывается с PD-L1 человека.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, для применения в комбинированной терапии по настоящему изобретению, представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело PD-1 связывается с эпитопом PD-1, который блокирует связывание PD-1 с его любым одним или более из предполагаемыми лигандами. В некоторых случаях автором антитело PD-1 связывается эпитоп PD-1, который блокирует связывание PD-1 с двумя или более из его предполагаемых лигандов. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 связывает эпитоп белка PD-1, который блокирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. Антитела против PD-1 по настоящему изобретению могут включать константную область тяжелой цепи (Fc) любого подходящего класса. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 содержит константную область тяжелой цепи, которая основана на антителах IgG1, IgG2 или IgG4 немутантного типа или их вариантах.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой моноклональное антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело против PD-1 или его фрагмент. Моноклональные антитела, которые таргетированы на PD-1, были испытаны в клинических исследованиях и/или получили разрешение для продажи на рынке в США. Примеры антител, которые таргетированы на активацию сигнального пути PD-1, включают, например, любое из

антител, приведенных в табл. 1.

Таблица 1

Антитела, которые таргетированы на PD-1

Антитело, мишень (формат)	Фирма-разработчик
Опдиво® Ниволумаб PD-1 (человеческий IgG4)	Bristol-Myers Squibb ONO
Кейтруда® Пембролизумаб PD-1 (гуманизированный IgG4)	Merck
Тецентрик® Атезолизумаб PD-L1 (человеческий IgG1)	Roche
Имфинзи® Дурвалумаб PD-L1 (человеческий IgG1)	Astra Zeneca
Бавенсио® Авелумаб PD-L1 (человеческий IgG1)	Merck KGaA/Pfizer
PDR001 PD-1 (гуманизированный IgG4)	Novartis
REGN2810 (SAR-439684) PD-1 (полностью человеческий IgG4)	Sanofi, Regeneron
BGB-A317 PD-1 (гуманизированный IgG4) сконструированный не связывать FcγRI	BeiGene
LY3300054 PD-L1	Eli Lilly
BI 754091 (против PD-1)	Boehringer Ingelheim
IBI308 (против PD-1)	Innovent Biologics (Eli Lilly)
INCSHR-1210 (против PD-1)	Incyte
JNJ-63723283 (против PD-1)	Janssen Research & Development, LLC
JS-001 (против PD-1)	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd.
MEDI0680 (AMP-514) против PD-1 (гуманизированный IgG4)	MedImmune Inc
MGA-012 (против PD-1)	MacroGenics
PF-06801591 (против PD-1)	Pfizer
REGN-2810 (против PD-1)	Regeneron
TSR-042 против PD-1 (гуманизированный IgG4)	TESARO

CX-072 против PD-L1	CytomX Therapeutics
FAZ053 против PD-L1	Novartis
Средства против PD-L1 с размером молекул в диапазоне средних по величине значений молекулярных масс	Bristol-Myers Squibb

В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой атезолизумаб, авелумаб, BGB-A317, BI 754091, CX-072, дурвалумаб, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаб, PDR001, пембролизумаб, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, любое из антител, раскрытых в патентном документе WO 2014/179664, или их производные. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело против PD-1, выбранное из группы, состоящей из BGB-A317, BI 754091, CX-072, FAZ053, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, LY3300054, MEDI-0680, MGA-012, ниволумаба, средств против PD-L1 с размером молекул в диапазоне средних по величине значений молекулярных масс, PDR001, пембролизумаба, PF-06801591, REGN-2810 и TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело против PD-1, выбранное из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба и TSR-042.

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее PD-1, представляет собой TSR-042, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемплимаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолизумаб (CBT-501), FAZ-053, СК-301, АК 104 или GLS-010 или любое из антител против PD-1, раскрытых в патентном документе WO 2014/179664. В вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой средство, связывающее PD-1 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор PD-1 является лекарственным средством, связывающим PD-L1 или PD-L2, и представляет собой дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, СК-301 или средства для PD-L1 с размером молекул в диапазоне средних по величине значений молекулярных масс или их производные.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб.

Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело против PD-1 ("mAb") (также известное как МК-3475, SCH 9000475, кейтруда). Пембролизумаб представляет собой иммуноглобулин G4/каппа изотип гуманизированного mAb. Механизм действия пембролизумаба заключается в связывании mAb с рецептором PD-1 лимфоцитов с целью блокирования взаимодействия PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, продуцируемыми другими клетками организма, в том числе опухолевыми клетками конкретных типов рака.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает тяжелую цепь, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 1 или ее фрагменту. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает варибельный домен легкой цепи, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 2 или ее фрагменту. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает варибельный домен тяжелой цепи, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 1, и варибельный домен легкой цепи, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 2.

SEQ ID NO: 1 - тяжелая цепь пембролизумаба:

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYYMYWVRQAPGGLEWMGGI
NPSNGGTFNFKFKNRVLTLDSSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFY
WGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCP
CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSYMHEALHNHYTQKLSLSLGLK

SEQ ID NO: 2 - легкая цепь пембролизумаба:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA
YLESGVPARFSGSGSDFTLTISLSEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFTGGGKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
YLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Подобно пембролизумабу, ниволумаб (также известный как BMS-936558, опдиво) был впервые одобрен FDA в 2014 году для лечения меланомы, когда это целесообразно, которая не может быть удалена хирургическим путем или метастазировала после лечения ипилимумабом и ингибитором BRAF.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 описано в патентном документе International Patent Application Publication WO 2014/179664, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него. В вариантах осуществления антитело против PD-1 описано в патентном документе International Patent Application Publication PCT/US18/13029, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него. В вариантах осуществления антитело-агент PD-1 антитело против PD-1 описано в патентном документе International Patent Application Publication PCT/US17/59618, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает переменный домен тяжелой цепи, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает переменный домен легкой цепи, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает переменный домен тяжелой цепи, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 3, и переменный домен легкой цепи, которая на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 4.

SEQ ID NO: 3 - переменный домен тяжелой цепи антитела против PD-1:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGG
GSYTYQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGT
VTVSSA

SEQ ID NO: 4 - переменный домен легкой цепи антитела против PD-1:

DIQLTQSPFSLSAYVGDRVITITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTL
HTGVPSTRFSGSGSTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKR

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает одну или более последовательностей CDR, описанных в патентном документе International Patent Application Publication WO 2014/179664, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает одну или более последовательностей CDR, которые на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичны.

HC - CDR1	GFTFSSYDMS	SEQ ID NO: 5
HC - CDR2	TISGGGSYTY	SEQ ID NO: 6
HC - CDR3	PYYAMDY	SEQ ID NO: 7
LC - CDR1	KASQDVGTAVA	SEQ ID NO: 8
LC - CDR2	WASTLHT	SEQ ID NO: 9
LC - CDR3	QHYSSYPWT	SEQ ID NO: 10

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает одну, две или три последовательности CDR тяжелой цепи, которые на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичны последовательностям CDR, перечисленным выше. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает одну, две или три последовательности CDR легкой цепи, которые на 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичны последовательностям CDR, перечисленным выше.

Оценка терапевтического ответа.

Ответ опухоли можно измерить, например, с помощью рекомендаций RECIST v 1.1. Рекомендации приведены в публикации E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", Eur. J. of Cancer, 45:228-247 (2009), полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. Рекомендации RECIST могут использоваться для оценки одного или нескольких ответов опухоли на лечение, даты прогрессирования заболевания и в качестве основы для всех руководств по протоколам лечения, относящихся к статусу заболевания. Рекомендации RECIST требуют, во-первых, оценки общей опухолевой нагрузки на начальном уровне, которую используют для сравнения с последующими измерениями. В некоторых вариантах осуществления первоначальную визуализацию опухоли на этапе скрининга пациентов проводят за 21 день до даты введения первой дозы исследуемого препарата. Опухоли могут быть измерены с использованием любой системы визуализации, известной в данной области техники, например с помощью компьютерной томографии (СТ) или рентгенографии (X-ray). Магнитно-резонансная томография (MRI) может использоваться, например, когда данные, полученные с помощью компьютерной томографии, являются противоречивыми, или для визуализации головного мозга. Компьютерная томография является предпочтительным методом визуализации. В некоторых вариантах осуществления для пациента используют один и тот же метод визуализации на протяжении всего исследования.

В некоторых вариантах осуществления измеряемые проявления болезни определяют по наличию по меньшей мере одного измеряемого очага поражения. В некоторых вариантах осуществления в случае, когда на исходном уровне присутствует более одного измеряемого очага поражения, все очаги пораже-

ния максимум до пяти очагов поражения (и максимум до двух очагов поражений на орган), представляющие все вовлеченные в патологический процесс органы, должны быть определены в качестве целевых очагов поражения и должны быть зарегистрированы и измерены на исходном уровне (это означает, что в тех случаях, когда у пациентов имеется только один или два участка органа, вовлеченных в патологический процесс, максимум два и четыре очага поражения соответственно должны быть зарегистрированы).

В некоторых вариантах осуществления целевые очаги поражений выбирают на основе их размера (очаг поражения с самым большим диаметром), они должны быть характерными для всех органов, вовлеченных в патологический процесс, и/или выбор очагов поражений должен обеспечивать воспроизводимость результатов при повторных измерениях.

Лимфатические узлы могут заслуживать особого упоминания, так как они представляют собой нормальные анатомические структуры, которые могут быть видны при визуализации, даже если они не вовлечены опухолью в патологический процесс. Патологические узлы, которые определяют в качестве измеряемых, могут быть идентифицированы с помощью компьютерной томографии как целевые очаги поражения с короткой осью >15 мм. В некоторых вариантах осуществления только короткую ось этих узлов учитывают в исходной сумме. Короткая ось узла представляет собой диаметр, обычно используемый рентгенологами для заключения о том, вовлечен ли узел в патологический процесс солидной опухоли. Размер узла обычно регистрируют в виде двух измерений в плоскости, в которой получено изображение (для компьютерной томографии это почти всегда плоскость осевого сечения; для магнитно-резонансной томографии плоскость получения изображения может быть осевой, сагиттальной или фронтальной). Меньшей из этих размеров является короткая ось.

Например, брюшной узел, который регистрируют размером 20×30 мм, имеет короткую ось 20 мм и классифицируется как злокачественный измеряемый узел. В этом примере 20 мм должно быть зарегистрировано в качестве размера узла. Все другие патологические узлы (с короткой осью >10 мм, но <15 мм) следует рассматривать как нецелевые очаги поражения. Узлы с короткой осью <10 мм считают непатологическими, и их не следует регистрировать или отслеживать в дальнейшем.

Сумма диаметров (самого большого для не узловых очагов поражений, короткой оси для узловых очагов поражений) для всех целевых очагов поражений должна быть рассчитана и зарегистрирована в качестве исходной суммы диаметров. Если в сумму должны быть включены лимфатические узлы, то, как отмечено выше, в сумму добавляют только короткую ось. Исходная сумма диаметров будет использоваться в качестве начальной величины для дальнейшей характеристики любого объективного регресса опухоли при поддающемся измерению заболевании.

Все другие очаги поражения (или участки заболевания), включая патологические лимфатические узлы, должны быть идентифицированы как нецелевые очаги поражения, и также должны регистрироваться на исходном уровне. Их измерения не требуются, и эти очаги поражения должны сопровождаться такими комментариями, как "присутствуют", "отсутствуют" или, в редких случаях, "явное прогрессирование". Кроме того, можно регистрировать множественные нецелевые очаги поражения в одном и том же органе как одну запись в индивидуальной регистрационной карте (например, "множественные увеличенные тазовые лимфатические узлы" или "множественные метастазы в печени").

В некоторых вариантах осуществления первая визуализация в ходе исследования должна проводиться через 9 недель (63 ± 7 дней) после даты введения первой дозы исследуемого препарата. В некоторых вариантах осуществления в случае прогрессирующего заболевания (БП) подтверждающее изображение может потребоваться через 4 недели (91 ± 7 дней).

В некоторых вариантах осуществления последующую визуализацию следует проводить каждые 9 недель (63 ± 7 дней) или более часто, если это клинически показано на момент возникновения подозрения по поводу прогрессирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления после 1 года рентгенологических обследований у пациентов следует проводить визуализацию каждые 12 недель (84 ± 7 дней).

В некоторых вариантах осуществления визуализацию следует продолжать до тех пор, пока не произойдет одно из следующих событий: начало проведения нового лечения рака, отказ пациента от участия в исследовании, смерть пациента или окончание исследования.

В некоторых вариантах осуществления в отношении пациентов, которые прекращают участие в исследовании лечением препаратом по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания, после лечения будут продолжены визуализирующие исследования для наблюдения за состоянием заболевания каждые 9 недель (63 ± 7 дней) в зависимости от продолжительности лечения в рамках исследования вплоть до момента прогрессирования заболевания, начала нового лечения пациента вне рамок исследования, отказа пациента от участия в исследовании, утраты возможности связаться с пациентом для последующего наблюдения, смерти пациента или окончания исследования.

В некоторых вариантах осуществления необходимо также следовать рекомендациям irRECIST в случаях прогрессирования заболевания для отражения уникальных характеристик опухоли, наблюдаемых во время лечения пембролизумабом, и для оценки продолжения лечения у клинически стабильных

пациентов до тех пор, пока не будет подтверждено прогрессирование заболевания. В некоторых вариантах осуществления RECIST v1.1 следует адаптировать для использования этих специальных рекомендаций, так как использование только RECIST v1.1 в испытаниях иммунотерапии может приводить к преждевременному выявлению прогрессирующего заболевания (PD). Антитела, которые ингибируют активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаб), могут оказывать противоопухолевое действие в результате потенцирования эндогенных специфичных для рака иммунных ответов. Виды ответов при этих типах подхода имеют тенденцию выходить за рамки типичного времени проявления ответов, наблюдаемых в случае цитотоксических средств, и клинический ответ может проявляться после первоначального увеличения опухолевой массы или появления новых очагов поражения.

Поэтому в некоторых вариантах осуществления в случае, если повторная визуализация показывает <20% увеличения опухолевой массы по сравнению (1) с наименьшим, стабильным или нормализованным ранее указанным новым очагом поражения (если он идентифицирован в качестве причины начального прогрессирующего заболевания) и (2) со стабильным/нормализованным нецелевым очагом поражения (если он идентифицирован в качестве причины начального прогрессирующего заболевания), лечение может быть продолжено или возобновлено, и следующая визуализация должна проводиться в соответствии с приведенной выше схемой протокола, через 9 недель (63 ± 7 дней) или, если прошел один год с начала лечения (получения первого рентгенологического изображения), через 12 недель (84 ± 7 дней).

В некоторых вариантах осуществления в случае использования обеих рекомендаций RECIST v1.1 плюс irRESIST v1.1 пациенты должны быть исключены из исследования, если повторная визуализация подтвердит прогрессирование заболевания, обусловленное любым из следующих фактов: опухолевая масса остается на уровне $\geq 20\%$, и, по меньшей мере, абсолютное увеличение размера опухоли составляет 5 мм по сравнению с наименьшим значением, нецелевое заболевание, приводящее к начальному прогрессированию заболевания, ухудшается, появились дополнительные новые очаги поражения после последнего обследования, наблюдается дополнительное новое нецелевое прогрессирование после последнего обследования.

В некоторых вариантах осуществления в случае использования обеих рекомендаций RECIST v1.1 плюс irRESIST v1.1 пациентам могут продолжать вводить пембролизумаб в ожидании подтверждения прогрессирования заболевания, если они с клинической точки зрения стабильны, это означает, что у пациента отсутствуют признаки и симптомы, указывающие на клинически значимое прогрессирование заболевания, включая ухудшение результатов лабораторных анализов, у пациента не наблюдается ухудшения общего состояния, оцениваемого по шкале ECOG (от 0 = бессимптомно до 5 = летальный исход), у пациента отсутствует быстрое прогрессирование заболевания, и у пациента отсутствует прогрессирующая опухоль в критически важных анатомических участках. Пациенты, подвергаемые иммунотерапии, могут иметь транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли в первые несколько месяцев лечения, но с последующим ответом на проводимую терапию. Поэтому, по возможности, лучше всего продолжать лечение пациентов, находящихся на лечении, в процессе ожидания подтверждения прогрессирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления основным критерием эффективности при проведении исследования является частота объективных ответов (ORR), определяемая как доля пациентов, у которых достигался CR или PR, оцененная в соответствии с рекомендациями RECIST v1.1. ORR, оцененная в соответствии с рекомендациями irRESIST, также может использоваться в качестве вспомогательного критерия оценки. Оценки опухолей после начала дальнейшей противоопухолевой терапии исключаются из оценки наилучшей частоты общего ответа.

В некоторых вариантах осуществления длительность ответа (DOR) может использоваться в качестве дополнительного критерия оценки. В некоторых вариантах осуществления DOR определяется как время от момента первого документирования CR или PR в соответствии с рекомендациями RESIST v1.1 до (1) момента времени первого документирования прогрессирования заболевания в соответствии с рекомендациями RESIST v1.1 и до (2) момента времени первого документирования прогрессирования заболевания в соответствии с рекомендациями irRESIST. В некоторых вариантах осуществления дата начала прогрессирования заболевания, определенная в соответствии с рекомендациями RESIST v1.1 или irRESIST, может быть исправлена по решению группы, проводящей исследование, у пациентов с раком яичников (OC), если клинические критерии указывают на более раннее прогрессирование.

В некоторых вариантах осуществления в качестве дополнительного критерия оценки может использоваться частота контроля заболевания (DCR), определяемая как доля пациентов, у которых достигается CR, PR или SD, в соответствии с рекомендациями RESIST v1.1 и irRESIST.

В некоторых вариантах осуществления в качестве дополнительного критерия оценки может использоваться выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), определяемая как время от включения пациента в исследование до наиболее ранней даты оценки прогрессирования заболевания или до даты смерти пациента по любой причине при отсутствии прогрессирования заболевания, используя для расчета (1) время первого документирования прогрессирования заболевания в соответствии с рекомендациями RESIST v1.1 и (2) время первого документирования прогрессирования заболевания в соответствии с ре-

комендациями irRESIST. В некоторых вариантах осуществления дата начала прогрессирования заболевания, определенная в соответствии с рекомендациями RESIST v1.1 или irRESIST, может быть исправлена по решению группы, проводящей исследование, у пациентов с раком яичников (OC), если клинические критерии указывают на более раннее прогрессирование.

В некоторых вариантах осуществления в качестве дополнительного критерия оценки может использоваться общая выживаемость (OS), определяемая как время от даты введения первой дозы исследуемого препарата до даты смерти по любой причине. В качестве части этой оценки может собираться новая информация о злокачественности новообразования.

В некоторых вариантах осуществления для определения объективных ответов или прогрессирования заболевания могут не использоваться опухолевые маркеры (CA-125), но они могут использоваться для принятия клинических решений.

В некоторых вариантах осуществления могут использоваться клинические критерии GCIG при ведении пациентов с раком яичников (OC) с клиническими осложнениями (например, кишечной непроходимостью, вызванной ирипарибомом) при отсутствии рентгенологических признаков прогрессирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает в себя сравнения результатов, достигаемых для двух или более средств, субъектов, ситуаций, наборов условий, групп пациентов и так далее. Для специалистов в данной области является очевидным, что такие средства, субъекты, ситуации, наборы условий, группы пациентов и так далее могут считаться "сравнимыми" друг с другом, если они не идентичны, но являются достаточно похожими, для того чтобы их можно было сравнивать и делать разумные выводы на основе наблюдаемых различий или сходств. В некоторых вариантах осуществления сравниваемые наборы условий, обстоятельства, отдельные лица или группа пациентов характеризуются множеством практически идентичных признаков и одним или небольшим количеством отличающихся признаков.

Для специалистов в данной области является очевидным из контекста, какая требуется степень идентичности в данном конкретном случае, для того чтобы можно было сравнивать два или более таких средств, субъектов, ситуаций, наборов условий. Например, для обычных специалистов в этой области является очевидным, что совокупность обстоятельств, отдельные лица или группы пациентов сопоставимы друг с другом, когда они характеризуются достаточным количеством и типом практически идентичных признаков, для того чтобы сделать логически обоснованный вывод, что различия в полученных результатах или наблюдаемых явлениях при или с учетом различных наборов обстоятельств для отдельных лиц или групп пациентов вызваны или указывают на изменчивость тех характерных признаков, которые изменяются.

Описанные в изобретении сравнения часто проводят относительно соответствующей "референсной величины". Используемый в изобретении термин "референсная величина" относится к стандартной или контрольной величине, относительно которых проводится сравнение. Например, в некоторых вариантах осуществления представляющие интерес средство, животное, индивидуум, группа пациентов, образец, последовательность или значение сравнивают с референсными или контрольными лекарственным средством, животным, индивидуумом, группой пациентов, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах осуществления референсную или контрольную величину испытывают и/или определяют практически одновременно с испытанием или определением представляющей интерес величины. В некоторых вариантах осуществления референсная или контрольная величина является референсной или контрольной величиной, взятой из литературных данных, необязательно, воплощенной в материальной форме. Обычно для специалистов в данной области является очевидным, что референсная или контрольная величина определяются или характеризуются в условиях или обстоятельствах, которые сопоставимы с условиями или обстоятельствами, при которых проводят оценку. Для специалистов в данной области является очевидным, в каких случаях присутствует достаточно сходных признаков, для того чтобы доказать корректность зависимости от и/или сравнение с конкретной допустимой референсной или контрольной величиной.

Фармакокинетика.

В некоторых вариантах осуществления могут быть проведены исследования пациентов с целью получения фармакокинетических данных. Фармакокинетические данные могут дать представление о том, что происходит с данным лекарственным средством (т.е. терапевтическим средством) от момента введения до момента выведения из организма человека.

Фармакокинетические данные могут быть получены известными способами. Из-за присущего варьирования фармакокинетических и фармакодинамических параметров метаболизма средств у людей, могут варьировать соответствующие компоненты фармакокинетических и фармакодинамических свойств, описывающих конкретную композицию. Как правило, фармакокинетические и фармакодинамические свойства определяют на основе средних параметров для группы субъектов. Группа субъектов включает любое обоснованное количество субъектов, подходящих для определения репрезентативного среднего значения, например 5, 10, 16, 20, 25, 30, 35 субъектов или более. Среднее значение определяется путем расчета среднего значения всех измерений субъектов для каждого измеренного параметра.

В некоторых вариантах осуществления обследуемая группа пациентов ("группа обследованных пациентов") включает одного или более субъектов, имеющих метастазирующую опухоль.

В некоторых вариантах осуществления обследуемая группа пациентов включает одного или более субъектов, которые имеют рак или подвержены раку. В некоторых вариантах осуществления обследуемая группа пациентов включает одного или более субъектов (например, включает или состоит из субъектов), имеющих рак. Например, в некоторых вариантах осуществления обследуемая группа пациентов, имеющих рак, могла быть ранее подвергнута лечению с помощью предшествующей терапии, например, лучевой терапии и/или химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления фармакокинетические параметры могут представлять собой любые параметры, подходящие для описания настоящей композиции.

Общий протокол дозирования.

Как описано в настоящем изобретении, предлагаемые способы включают введение комбинации терапевтического препарата, который ингибирует PARP, и терапевтического препарата, который ингибирует активацию сигнального пути PD-1, пациенту, субъекту или группе обследуемых пациентов в соответствии со схемой лечения, вследствие чего достигается любой один из результатов или комбинация результатов, таких как пролонгированная выживаемость без прогрессирования заболевания, снижение относительного риска прогрессирования заболевания или смерти, и/или пролонгированная общая выживаемость или положительная частота общего ответа.

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб), вводят в комбинации (например, одновременно или последовательно) с лекарственным средством, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой ингибитор активации сигнального пути PD-1 на основе белка, антитела, антисмысловой молекулы или малой органической молекулы. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, связывается с PD-1. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, представляет собой антитело против PD-1 (например, пембролизумаб).

В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) вводят в комбинации (например, одновременно или последовательно) с иммунотерапевтическим средством (например, антителом против PD-1). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия представляет собой или включает введение средства, которое нацелено на специфический антиген (например, PD-1); в некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой или включает введение антитела, которое нацелено на PD-1 (например, пембролизумаб).

В некоторых вариантах осуществления одну или более доз средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) вводят до, во время или после введения одной или более доз средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаб). В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) и средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаб) вводят в перекрывающихся режимах. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один цикл лечения с помощью средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба), проводят до начала лечения с помощью средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба). В некоторых вариантах осуществления введение "в комбинации" включает введение средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба), и одновременное или последовательное введение средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, антитела, такого как пембролизумаб).

В некоторых вариантах осуществления введение конкретной дозы или проведение цикла введения средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба), разделено во времени от введения конкретной дозы или цикла введения средства, которое активирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба), периодом времени, который может составлять, например, 1, 5, 30 мин, 1, 2, 5, 10, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2 недели или более. В некоторых вариантах осуществления временной диапазон может быть ограничен нижним пределом и верхним пределом, при этом верхний предел является по величине времени большим нижнего предела. В некоторых вариантах осуществления нижний предел может составлять приблизительно 1 мин, приблизительно 5 мин, приблизительно 15 мин, приблизительно 30 мин, приблизительно 45 мин, приблизительно 1 ч, приблизительно 2 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 48 ч, приблизительно 72 ч, приблизительно 96 ч или приблизительно 1 неделю. В некоторых вариантах осуществления верхний предел может составлять приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 или приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления введение конкретной дозы средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба), разделяется во времени от введения конкретной дозы средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба), периодом времени в диапазоне от приблизительно 1 мин до приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 6 недель. В некоторых

вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 4 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 2 недель. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 1 недели. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 96 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 72 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 48 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 24 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 12 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 8 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 4 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 2 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 мин до приблизительно 1 ч. В некоторых вариантах осуществления диапазон может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 11 мин.

В некоторых вариантах осуществления комбинированную терапию с помощью средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба), и средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба), применяют к пациенту или к группе обследуемых пациентов, у которых достигался ответ на предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления у пациента или у группы обследуемых пациентов достигался ответ на предшествующую терапию химиотерапевтическим средством. В некоторых таких вариантах осуществления, химиотерапевтическое средство представляет собой препарат платины. В некоторых вариантах осуществления препарат платины выбирают из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает, по меньшей мере, введение одной пероральной дозы средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба). В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает введение множество пероральных доз. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает дозирование один раз в сутки (QD). В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) вводят в первый день цикла продолжительностью 21 день после завершения проведения инфузии средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба). В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует PARP (например, нирапариб) вводят ежедневно на протяжении цикла лечения в один и тот же момент времени каждый день. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы один и тот же момент времени каждый день представлял собой утро.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает проведение одной инфузии средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба), в течение цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает проведение одной инфузии длительностью 30 мин средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба), в течение цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает проведение одной инфузии длительностью 30 мин средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба), в первый день каждого цикла лечения.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает по меньшей мере один цикл продолжительностью от 2 до 8 недель. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает множество циклов продолжительностью от 2 до 8 недель. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает один цикл продолжительностью от 2 до 8 недель. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает два цикла продолжительностью от 2 до 8 недель. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает три или более циклов продолжительностью от 2 до 8 недель. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает непрерывные циклы продолжительностью от 2 до 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает по меньшей мере один цикл продолжительностью 28 дней. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает множество циклов продолжительностью 28 дней. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает один цикл продолжительностью 28 дней. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает два цикла продолжительностью 28 дней. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает три или более циклов продолжительностью 28 дней. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает непрерывные циклы продолжительностью 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает по меньшей мере один цикл продолжительностью 21 день. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает множество циклов продолжительностью 21 день. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает один цикл продолжительностью 21 день. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает два цикла продолжительностью 21 день. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает три или более циклов продолжительностью 21 день. В некоторых вариантах осуществления схема лече-

ния включает непрерывные циклы продолжительностью 21 день.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает введение эффективной дозы средства, которое ингибирует PARP (например, нирапариба), ежедневно до тех пор, пока не возникнет прогрессирования заболевания или неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает суточную дозу 100, 200, 300 мг или более ингибитора PARP (например, нирапариба) в день, вводимую до тех пор, пока не возникнет прогрессирования заболевания или неприемлемая токсичность. В некоторых вариантах осуществления диапазон величины дозы ограничивается нижним пределом и верхним пределом, при этом верхний предел по величине является большим, чем нижний предел. В некоторых вариантах осуществления нижний предел может составлять приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг или приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления верхний предел может составлять приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг или приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления пероральная доза представляет собой количество ингибитора PARP (например, нирапариба) в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления величина дозы находится в диапазоне от приблизительно 25 до приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления величина дозы находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления величина дозы находится в диапазоне от приблизительно 150 до приблизительно 350 мг. В некоторых вариантах осуществления величина дозы находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 250 мг. В некоторых вариантах осуществления величина дозы находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления величина дозы находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления величина дозы находится в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления пероральную дозу нирапариба вводят в одной или более лекарственных формах с разовыми дозами. В некоторых вариантах осуществления одна или более лекарственные формы с разовыми дозами представляют собой капсулы. В некоторых вариантах осуществления каждая лекарственная форма с разовой дозой включает приблизительно 100 мг ингибитора PARP (например, нирапариба). Следует иметь в виду, что любая комбинация лекарственных форм с разовыми дозами может быть объединена с формой суточной (QD) дозы. Например, три лекарственные формы с разовыми дозами 100 мг могут быть приняты один раз в сутки, в результате чего 300 мг ингибитора PARP (например, нирапариба) вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления две лекарственные формы с разовыми дозами 100 мг могут быть приняты один раз в сутки, в результате чего 200 мг ингибитора PARP (например, нирапариба) вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления одна лекарственная форма с разовой дозой 100 мг может быть принята один раз в сутки, в результате чего 100 мг ингибитора PARP (например, нирапариба) вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает одну инфузию по меньшей мере 200 мг средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба). В некоторых вариантах осуществления схема лечения включает одну инфузию средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба) в течение периода времени по меньшей мере 25, 30, 35, 40 мин или более. В некоторых вариантах осуществления диапазон времени может быть ограничен нижним пределом и верхним пределом, при этом верхний предел имеет численное значение большее, чем нижний предел. В некоторых вариантах осуществления нижний предел может составлять приблизительно 25 или приблизительно 30 мин. В некоторых вариантах осуществления верхний предел может составлять приблизительно 35 или приблизительно 40 мин. В некоторых вариантах осуществления диапазон времени может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 40 мин. В некоторых вариантах осуществления диапазон времени может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 35 мин. В некоторых вариантах осуществления диапазон времени может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 30 мин. В некоторых вариантах осуществления средство, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаб), вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления внутривенную дозу средства, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1 (например, пембролизумаба), вводят в одной или более лекарственных формах с разовыми дозами.

Примеры

Далее приведены примеры для иллюстрации, но не для ограничения заявленного изобретения.

Пример 1. Низкие дозы средства, которое ингибирует PARP, в комбинации с лекарственным средством, которое ингибирует активацию сигнального пути PD-1, индуцирует синергетическую противоопухольную активность.

Инокуляция опухоли и схема лечения.

Мышам линии C57BL/6 инокулировали подкожно в правом боку фрагмент первичного рака кожи мыши модели mSK6005, образованного из Arc^{Min}/J гетерозиготного источника (R2P4, диаметр 2-4 мм), для развития опухоли. Мыши были рандомизированы, и лечение начинали, когда средний размер опухоли достигал 148 мм³.

Мышей разделяли на шесть групп и подвергали лечению нирапарибом, анти-PD-1 препаратом (Bio X Cell, New Hampshire), плацебо (содержащим 0,5% метилцеллюлозы) или изотипом PD-1 (Bio X Cell, New Hampshire). Конкретная схема лечения для каждой группы описана в табл. 2.

Таблица 2

Схема лечения для каждой группы

Группа	N	Лечение	Доза (мг/кг)	Способ дозирования	Схема
1	5	Плацебо	–	перорально	Один раз в день (QD) × 19
		PD-1 изотип	5	интраперитонеально	Два раза в неделю (BIW) × 3
2	5	Нирапариб	50	перорально	QD × 19
3	5	анти-PD-1	5	интраперитонеально	BIW × 3
4	5	Нирапариб	50	перорально	QD × 19
		анти-PD-1	5	интраперитонеально	BIW × 3
5	5	Нирапариб	25	перорально	QD × 19
6	5	Нирапариб	25	перорально	QD × 19
		анти-PD-1	5	интраперитонеально	BIW × 3

Все процедуры, связанные с обращением с животными, уходом за ними и проведением их лечения в этом исследовании, выполнялись в соответствии с рекомендациями, утвержденными Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных (IACUC), следуя руководству Ассоциации по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными. (AAALAC). В процессе обычного мониторинга, животных обследовали на любые воздействия роста опухоли на нормальное поведение, такое как подвижность, потребление пищи и воды (только визуально), увеличение/потеря массы тела, тусклость глаз/волос и любые другие аномальные эффекты. Наблюдаемые клинические признаки регистрировали на основании количества животных в каждой подгруппе.

Размер опухоли измеряли два раза в неделю, используя штангенциркуль. Как показано на фиг. 1, комбинация высокой дозы нирапариба (50 мг/кг, QD) с анти-PD-1 (5 мг/кг, BIW) не показывала синергетического или аддитивного эффекта. В отличие от этого, как показано на фиг. 2, комбинация низкой дозы нирапариба (25 мг/кг, QD) и анти-PD-1 (5 мг/кг, BIW) индуцировала синергетическую противоопухолевую активность.

Пример 2. Лечение рака ингибитором PARP в комбинации с антителом против PD-1.

В этом примере описываются фазы 1/2 многоцентрового открытого не сравнительного исследования, в которых оценивается безопасность и эффективность комбинированного лечения с использованием ингибитора PARP (нирапариба) в комбинации с антителом против PD-1 (пембролизумабом).

Критерии включения пациентов в исследование.

Для того чтобы иметь право участвовать в этом исследовании, пациенты должны были иметь гистологически подтвержденный, прогрессирующий (неоперабельный) метастатический рак. В частности, имели право на участие в исследовании описанной в изобретении комбинированной терапии пациенты с серозным раком яичников с высокой степенью злокачественности, раком фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, которые являются примера гинекологических раков, которые имеют рецидивирующее заболевание и ранее лечились от прогрессирующего/метастатического заболевания и у которых достигался ответ продолжительностью, по меньшей мере, 6 месяцев к терапии первой линии на основе препаратов платины, но в настоящее время считающиеся резистентными к препаратам платины.

Введение приводимого в качестве примера средства, которое ингибирует PARP.

Нирапариб поставлялся в виде капсул по 100 мг, и его вводили перорально один раз в сутки (QD), непрерывно начиная с цикла 1/день 1. Суточная доза, вводимая ежедневно, зависела от фазы исследования, и в фазе 1 - когортное исследование. Суточные дозы нирапариба составляли 200 или 300 мг/день перорально (300 мг в форме 3 капсул по 100 мг или 200 мг в форме 2 капсул по 100 мг).

Лечение нирапарибом прерывали из-за любого связанного с лечением негематологического осложнения 3 или 4 степени по общей терминологии критериев побочных эффектов (CTCAE). После возвращения до степени ≤1 пациент может возобновить лечение нирапарибом с уменьшением уровня дозы.

Введение приводимого в качестве примера средства, которое ингибирует PD-1.

Пембролизумаб вводили на месте проведения исследования в 1-й день каждого 21-дневного цикла лечения после завершения всех процедур и оценок. Пембролизумаб назначался за 3 дня до или после предусмотренного схемой лечения дня 1 каждого цикла после цикла 2 по причинам административного характера.

Пембролизумаб вводили в дозе 200 мг внутривенно с использованием 30-минутной внутривенной инфузии. Однако, учитывая вариабельность инфузионных насосов от места к месту, допускается интервал от -5 до +10 мин.

Полученные результаты.

Суммарно девять пациентов с раком яичников были подвергнуты оценке в фазе I этого исследования, и данные в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1 приведены в табл. 3. На основании этих результатов были определены доза для фазы 2 (RP2D) и схема лечения, которая для нирапариба составляла 200 мг/день перорально в дни 1-21 и для пембролизумаба составляла 200 мг внутривенно в день 1 каждого 21-дневного цикла, при условии, однако, что доза нирапариба может быть увеличена с 200 до 300 мг в день, если результаты всех анализов, выполненных в течение одного или нескольких циклов, будут характеризоваться следующими значениями: гемоглобин ≥ 9 г/дл, тромбоциты ≥ 100000 /мкл и нейтрофилы ≥ 1500 /мкл.

Таблица 3

Результаты в соответствии с RECIST для пациентов с раком яичника (OC)

Пациент	Тип опухоли	Ответ	Доза нирапариба	Доза пембролизумаба	Момент времени цикла исследования	Статус BRCA
1	яичник	CR	300 мг, снижена до 200 мг	200 мг	9+	Немутантный
2	яичник	PR	200 мг	200 мг	9	Мутантный
3	яичник	PR	300 мг, снижена до 200 мг	200 мг	11+	Мутантный
4	яичник	PR	300 мг, снижена до 200 мг	200 мг	8+	Немутантный
5	яичник	SD	200 мг	200 мг	3	Немутантный
6	яичник	SD	200 мг	200 мг	6	Немутантный
7	яичник	SD	200 мг	200 мг	5	Не определяли
8	яичник	SD	200 мг	200 мг	6	Немутантный
9	яичник	NE	200 мг	200 мг	–	Немутантный

В соответствии с данными, описанными в примере 1, это клиническое исследование показало, что низкая доза ингибитора PARP (например, нирапариба) является эффективной при использовании в комбинации с лекарственным средством для ингибирования активации сигнального пути PD-1 (например, пембролизумабом). Кроме того, это исследование неожиданно продемонстрировало, что ингибирование PARP в комбинации с ингибированием активации сигнального пути PD-1, является эффективным при лечении пациентов с BRCA немутантного типа, которые резистентны к препаратам платины и имеют гинекологический рак. Несмотря на то, что предыдущие исследования продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим серозным раком яичников, который содержал мутации BRCA1/2, тем не менее не наблюдалось каких-либо положительных эффектов в группах с резистентным к препаратам платины раком без мутации BRCA 1/2 (см. NCT00753545; D0810C00019; исследование 19). Соответственно, заявителями была обнаружена комбинированная терапия, которая отвечает требованиям крайне нереализованной потребности медицины и является эффективной для пациентов с BRCA немутантного типа, которые резистентны к препаратам платины.

Пример 3. Клиническое исследование подбора доз для комбинации ингибитора PARP и антитела против PD-1 для лечения рака.

В следующем примере описаны результаты фазы 1 и промежуточные результаты фазы 2 (TOPASIO; NCT02657889) клинического исследования, проводимого для оценки комбинированной те-

рапии с помощью нирапариба и антитела против PD-1 (пембролизумаба).

Известные научные факты/

Выбор методов лечения пациентов с прогрессирующим или метастатическим трижды негативным раком молочной железы (TNBC) или рецидивирующим резистентным к препаратам платины раком яичников (OC) ограничен. Монотерапия с использованием ингибиторов PARP при трижды негативном раке молочной железы (TNBC) с BRCA мутантного типа (частота объективных ответов (ORR): 0%) и при резистентном к препаратам платины раке яичников (OC) (ORR: $\leq 16\%$) и с использованием антител против PD-1 в случаях подвергнутых предшествующему лечению TNBC (пембролизумаб ORR: 4,7%) и OC (ниволумаб ORR: 15%) характеризуется умеренной эффективностью (Gelmon K.A., et al. *Lancet Oncol.* 2011; 12:852-861; Sandhu S.K., et al. *Lancet Oncol.* 2013; 14:882-892; Adams S., et al. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (suppl 15):1008; Hamaishi J., et al. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33:4015-4022).

Ингибирование PARP может усиливать иммунный ответ в опухолях, подвергнутых лечению с помощью антител против PD-1 терапией, по причине генерации цитозольной ДНК, которая затем активирует Т-клетки через стимулятор сигнального пути генов интерферона (STING), делая опухоли иммунологически "горячими" с увеличением количества инфильтрирующих лимфоцитов (Erdal E., et al. *Genes Dev.* 2017; 31:353-369; Mouw K.W., et al. *Cancer Discov.* 2017; 7:675-693). Данные преclinical исследований свидетельствуют о наличии явления терапевтического синергизма между ингибиторами PARP и ингибиторами PD-1 в случаях OC и TNBC (Higuchi T., et al. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3:1257-1268; Huang J., et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 463:551-556; Jiao S., et al. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23:3711-3720).

Цели клинического исследования.

Основная цель фазы 1 этого клинического исследования заключалась в том, чтобы оценить дозолимитирующие токсичности (DLTs) при комбинированном лечении нирапарибом и анти-PD-1 лекарственным средством и установить рекомендуемую для фазы 2 дозу (RP2D) нирапариба при введении с анти-PD-1 лекарственным средством. Целью фазы 2 являлась оценка клинической активности комбинированного лечения с использованием нирапариба и анти-PD-1 средства отдельно для пациентов с метастатическим TNBC и пациентов с рецидивирующим резистентным к препаратам платины OC. Дополнительные цели для обеих фаз исследования включали оценку безопасности и переносимости комбинированного лечения и оценку продолжительности ответа на комбинированное лечение на этапе 2.

Методы.

Критерии включения пациентов в исследование.

Для того чтобы иметь право участвовать в этом исследовании, были подвергнуты отбору пациенты с прогрессирующим (неоперабельным) или метастатическим раком молочной железы или раком яичников по следующим критериям. В группу для фазы 1 были включены пациенты с прогрессирующей или метастатической формой рака молочной железы, который характеризовался отрицательной экспрессией рецептора эстрогена ($<1\%$ клеток), отрицательной экспрессией рецептора прогестерона ($<1\%$ клеток) и был HER2-отрицательным (т.е. TNBC). Было разрешено применение максимум четырех линий цитотоксической терапии. В фазу 1 были также включены пациенты с эпителиальным раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, которые, как считалось, имели резистентное к препаратам платины заболевание или рефрактерное к препаратам платины заболевание, но у которых достигался ответ, продолжавшийся по меньшей мере шесть месяцев в результате применения первой линии терапии на основе препаратов платины. Были включены пациенты, которые получили до пяти линий цитотоксической терапии.

В группы для фазы 2 исследования были включены пациенты с прогрессирующим или метастатическим TNBC, которые получали до двух линий предшествующей цитотоксической терапии. Аджьювантная и/или неадьювантная терапии не учитывались в количестве линий терапии. Пациентов, которые ранее подвергались химиотерапии на основе препаратов платины в режиме лечения метастатических форм, допускали к участию в исследовании, если у них отсутствовало прогрессирование заболевания при или в течение восьми недель со дня последнего введения препарата платины. Кроме того, были включены пациенты с серозным или эндометриодным раком яичника с высокой степенью злокачественности, раком фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, которые, как считалось, имели резистентное к препаратам платины заболевание. Было разрешено максимум две линии цитотоксической терапии.

Другие ключевые критерии включения в исследование представляли собой поддающиеся измерению очаги поражения по RECIST v1.1 и показатель эффективности, равный 0 или 1, Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG).

Критерий исключения пациентов из исследования.

Из исследования исключали пациентов с первичным раком, подвергаемым лечению по настоящему изобретению, который представлял собой резистентный к препаратам платины рак яичника (OC), прогрессирующий в течение не позднее чем через 6 месяцев после первой линии лечения препаратами платины. Кроме того, не имели права участвовать в исследовании пациенты, которые подвергались предшествующему лечению с использованием антитела против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2 или с использованием известного ингибитора PARP.

Дизайн клинического исследования.

В фазе 1 оценивали дозолимитирующие токсичности (DLT) по схеме повышения дозы 6+6 (фиг. 3). Уровень дозы 1 включал 200 мг нирапариба в сутки перорально и 200 мг внутривенно пембролизумаба в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Уровень дозы 2 включал 300 мг нирапариба в сутки перорально и 200 мг внутривенно пембролизумаба в 1-й день каждого 21-дневного цикла. RP2D определяли с учетом следующих показателей: показатель DLT в первом и последующих циклах лечения, показатель побочных явлений, не связанных с DLT (AE), модификации доз, фармакокинетика, интенсивность дозы нирапариба и признаки клинической эффективности. Статус мутации опухолевого BRCA (tBRCA) оценивали с использованием исследования дефицита гомологичной рекомбинации фирмы Myriad Genetics. Оценивали экспрессию PD-L1 и определяли статус PD-L1 для TNBC и OC с использованием 1% предварительного отсечения методом иммуногистохимии (IHC) с использованием исследовательской версии PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA). "Комбинированный показатель позитивности" определяли как отношение количества окрашенных опухолевых и иммунных клеток к общему количеству опухолевых клеток.

В фазе 2 две группы пациентов с прогрессирующим TNBC или OC оценивали с использованием RP2D 200 мг нирапариба (фиг. 3). В середине исследования было внесено изменение, позволяющее увеличить дозу нирапариба до 300 мг после двух циклов у пациентов, у которых не обнаруживалась значительная гематологическая токсичность. Схема оценки в период проведения исследования была следующей. Первое сканирование проводили через девять недель (± 7 дней). Если прогрессирование заболевания было очевидно, проводили подтверждающее сканирование четыре недели спустя. Последующие сканирования проводили каждые девять недель и во время прогрессирования. Если обнаруживали полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), то ответ подтверждали повторной визуализацией. Фаза 2 включала двухстадийную схему (суммарно n=24+24 для каждой опухолевой группы пациентов). Группа пациентов с эффективными результатами лечения включала пациентов, которые получали любое количество исследуемого препарата, по меньшей мере, с одним оцениваемым после исходного сканированием опухоли.

Полученные результаты.

Пациенты - фаза 1.

14 пациентов были включены в фазу 1 исследования (TNBC, n=5; OC, n=9), как показано в табл. 4. Наиболее распространенным предшествующим лечением пациентов с OC в фазе 1 была терапия на основе препаратов платины (подвергались все пациенты) и на основе таксанов (подвергались 89% пациентов).

Наиболее распространенными препаратами при предшествующем лечении метастатического TNBC были таксаны и циклофосфамид (подвергались все пациенты) и антрациклин (подвергались 60% пациентов).

Таблица 4

Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики базы 1 исследования

	OC (n=9)	TNBC (n=5)
Возраст (лет)		
Медиана (min, max)	62,0 (48, 72)	56,0 (43, 71)
Показатель эффективности ECOG, n (%)		
0	7 (77,8)	2 (40,0)
1	2 (22,2)	3 (60,0)
Число линий предшествующей терапии для прогрессирующего заболевания, медиана (диапазон)	2 (1-4)	2 (1-4)
Пациенты с предшествующей неадъювантной/адъювантной терапией n (%)	6 (66,7)	5 (100,0)
SD: среднее квадратичное отклонение; min: минимум; max: максимум		

Безопасность - фаза 1.

Из семи пациентов, которым вводили дозы 1-го уровня, у одного пациента обнаруживали дозолимитирующую токсичность (DLT) (нейтропению, анемию и тромбоцитопению) и прекращали введение нирапариба, но продолжали введение пембролизумаба. Из семи пациентов, которым вводили дозу 2-го уровня, у одного пациента обнаруживали DLT, а у одного - DLT-эквивалент (в обоих случаях тромбоцитопению); после прерывания приема нирапариба, обоим пациентом возобновили введение 200 мг нирапариба и продолжали введение пембролизумаба на протяжении всего исследования.

Было установлено, что RP2D составляет 200 мг нирапариба в сутки перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Степень возникающих во время применения препарата побочных эффектов (TEAE), составляющая 3 или выше, отмечалась у шести из семи пациентов (85,7%) при дозе 1 уровня и у всех семи пациентов при дозе 2 уровня. Наиболее распространенные осложнения, связанные с лечением (AEs), которые были обнаружены по меньшей мере у двух пациентов, приведены в табл. 5.

Таблица 5

Степень возникающих во время применения препарата побочных эффектов (TEAEs) ≥ 3 , обнаруженных у ≥ 2 пациентов, в фазе 1 исследования

Побочный эффект, n (%)	1-ый уровень дозы	2-ый уровень дозы	Суммарно
	(n=7)	(n=7)	(n=14)
Анемия	2 (28,6)	3 (42,9)	5 (35,7)
Тромбоцитопения	1 (14,3)	4 (57,1)	5 (35,7)
Нейтропения	1 (14,3)	1 (14,3)	2 (14,3)
Понижено количество тромбоцитов	0	2 (28,6)	2 (14,3)

Эффективность - фаза 1.

Частичные (PR) или полные ответы (CR) наблюдались у пяти из девяти пациентов с ОС, у которых было проведено по меньшей мере одно сканирование; у трех из респондентов были опухоли, которые классифицировали как tBRCA1/2 немутантного типа, и у трех из респондентов были опухоли, которые классифицировали как PD-L1-негативные (<1%) (фиг. 4). Четверо из оставшихся пациентов с ОС имели стабилизацию заболевания. На момент сбора данных лечение продолжалось у двух пациентов (48 и 54 недели исследования соответственно).

Из четырех пациентов с TNBC, которым проводили по меньшей мере одно сканирование, у трех пациентов была стабилизация заболевания (фиг. 4). Еще один пациент с TNBC покинул исследование перед проведением первого сканирования в ходе исследования вследствие клинического прогрессирования заболевания.

Пациенты - фаза 2.

На момент сбора данных, 36 пациентов с ОС и 47 пациентов с TNBC были включены в фазу 2 исследования. В случае TNBC 27 пациентов имели по меньшей мере одно сканирование, а восемь пациентов - по меньшей мере два сканирования. В случае ОС 29 пациентов имели по меньшей мере одно сканирование и 13 пациентов - по меньшей мере два сканирования. Все пациенты были женщинами. Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики приведены в табл. 6.

Таблица 6

Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики базы 2 исследования

	ОС (n=36)	TNBC (n=47)
Возраст (лет)		
Медиана (min, max)	60 (47, 83)	54 (32, 90)
Показатель эффективности ECOG, n (%)		
0	24 (66,7)	26 (55,3)
1	12 (33,3)	21 (44,7)
Число линий предшествующей терапии для прогрессирующего заболевания, медиана (диапазон)	3 (1-6)	1 (0-3)
Пациенты с предшествующей	26 (72,2)	36 (76,6)
неадьювантной/адьювантной терапией n (%)		
Пациенты с предшествующей терапией препаратами платины n (%)	36 (97,2)	18 (38,3)

Безопасность и эффективность - фаза 2.

В фазе 2 исследования не было обнаружено никаких новых сигналов, связанных с безопасностью

применения исследуемых препаратов. Кроме того, менее чем у 7% пациентов в фазе 2 исследования наблюдалась тромбоцитопения со степенью ≥ 3 в течение первого цикла лечения. У 30 пациентов (36,1%), включенных в фазу 2 исследования, обнаруживали степень ≥ 3 возникающих во время применения препарата побочных эффектов лечения (AEs) (табл. 7).

После внесения поправки в протокол лечения у двух пациентов, которым были увеличены дозы нирапариба с 200 до 300 мг после двух циклов, не было осложнений степени ≥ 3 .

Таблица 7

Степень возникающих во время применения препарата побочных эффектов (TEAEs) >3 , обнаруженных у $>5\%$ пациентов в базе 2 исследования

	OC (n=36)	TNBC (n=47)	Суммарно (n=83)
Пациенты со степенью ≥ 3 TEAEs, n (%)	16 (44,4)	14 (29,8)	30 (36,1)
Анемия	6 (16,7)	1 (2,1)	7 (8,4)
Утомляемость	2 (5,6)	3 (6,4)	5 (6,0)
Понижено количество тромбоцитов	2 (5,6)	3 (6,4)	5 (6,0)
Тромбоцитопения	1 (2,8)	4 (8,5)	5 (6,0)

Как показано на фиг. 5А, стабилизация заболеваний, частичные ответы (PR) и полные ответы (CR) наблюдались у пациентов с раком яичника (OC). Ответы наблюдались у пациентов, которые были классифицированы как tBRCA1/2 немутантного типа и PD-L1 негативные.

Как показано на фиг. 5В, стабилизация заболеваний, частичные ответы (PR) и полные ответы (CR) наблюдались у пациентов с трижды негативным раком молочной железы (TNBC). Ответы наблюдались у пациентов, которые были классифицированы как tBRCA1/2 немутантного типа и PD-L1 негативные.

Выводы.

Рекомендованная доза фазы 2 исследования нирапариба была определена как 200 мг нирапариба перорально один раз в сутки (увеличение до 300 мг после цикла 2 у пациентов, у которых отсутствовало проявление значительной гематологической токсичности) в комбинации с 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Кроме того, не было обнаружено никаких новых сигналов, связанных с безопасностью применения исследуемых препаратов.

В целом, ответы на лечение наблюдались у пациентов с BRCA-немутантными и PD-L1-негативными опухолями как в случаях рака яичников, так и в случаях трижды негативного рака молочной железы. Эти результаты исследования подтверждают возможность применения нирапариба и пембролизумаба в качестве комбинированной терапии при других опухолях, чувствительных к терапии антителами против PD-1.

Пример 4. Результаты последующих наблюдений в многоцентровом открытом несравнительном исследовании (TOPASIO), в котором определяются величины доз при комбинированной терапии

В следующем примере описаны последующие результаты фазы 1 и фазы 2 вышеописанного клинического исследования (TOPASIO; NCT02657889), используемые для оценки комбинированного лечения нирапарибом и антителом против PD-1 (пембролизумабом) у пациентов с раком яичников (OC).

Цели клинического исследования.

Как описано в примере 3, основная цель фазы 1 этого клинического исследования заключалась в том, чтобы оценить дозолIMITирующие токсичности (DLTs) при комбинированном лечении нирапарибом и анти-PD-1 лекарственным средством и установить рекомендуемую для фазы 2 дозу (RP2D) нирапариба при введении с анти-PD-1 лекарственным средством. Целью фазы 2 являлась оценка клинической активности комбинированного лечения с использованием нирапариба и анти-PD-1 средства в отношении пациентов с рецидивирующим резистентным к препаратам платины раком яичников (OC). Дополнительные цели для фазы 2 исследования включали оценку статуса восприимчивости пациентов на препараты на основе платины и продолжительность ответа на комбинированное лечение.

Методы.

Критерии включения пациентов в исследование.

Для того чтобы иметь право участвовать в этом исследовании, были подвергнуты отбору пациенты по следующим критериям. В группу для фазы 1 и фазы 2 исследования были включены пациенты с эпителиальным раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, которые, как считалось, имели резистентное к препаратам платины заболевание, но у которых достигался ответ, продолжавшийся, по меньшей мере, шесть месяцев в результате применения первой линии терапии на основе препаратов платины. Были включены пациенты, которые получили до пяти линий цитотоксической

терапии.

Другие ключевые критерии включения в исследование представляли собой поддающиеся измерению очаги поражения по RECIST v1.1 и показатель эффективности, равный 0 или 1, Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG).

Критерии исключения пациентов из исследования.

Из исследования исключали пациентов с первичным рефрактерным ОС, в том числе прогрессирующим в течение 30 дней после первой линии лечения препаратами платины. Кроме того, не имели права участвовать в исследовании пациенты, которые подвергались предшествующему лечению с использованием антитела против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2 или с использованием известного ингибитора PARP.

Дизайн клинического исследования.

Оценивали дозolimитирующие токсичности (DLT) по схеме повышения дозы 6+6 (фиг. 3), как описано в примере 3. Рекомендованную дозу для фазы 2 (RP2D) определяли с учетом следующих показателей: показатель DLT в первом и последующих циклах лечения, показатель побочных явлений, не связанных с DLT (AE), модификации доз, фармакокинетики, интенсивность дозы нирапариба и признаки клинической эффективности. Как описано в примере 3, было установлено, что RP2D составляет 200 мг нирапариба в сутки перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Статус мутации опухолевого BRCA (tBRCA) оценивали с использованием исследования дефицита гомологичной рекомбинации фирмы Myriad Genetics. Статус дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) оценивали с использованием следующих хромосомных маркеров: LOH (потеря гетерозиготности), LST (масштабные переходы состояний) и TAI (теломерный аллельный дисбаланс). Оценивали экспрессию PD-L1, и определяли статус PD-L1 с использованием 1% предварительного отсека методом иммуногистохимии (ИHC) с использованием исследовательской версии PD-L1 ИHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA). "Комбинированный показатель позитивности" определяли как отношение количества окрашенных опухолевых и иммунных клеток к общему количеству опухолевых клеток.

В фазе 2 пациентов с раком яичника (ОС) оценивали с использованием RP2D 200 мг нирапариба в сутки перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. В середине исследования было внесено изменение, позволяющее увеличить дозу нирапариба до 300 мг после двух циклов у пациентов, у которых не обнаруживалось значительной гематологической токсичности. Схема оценки в период проведения исследования была следующей. Первое сканирование проводили через девять недель (± 7 дней). Если прогрессирование заболевания было очевидным, проводили подтверждающее сканирование четыре недели спустя. Последующие сканирования проводили каждые девять недель и во время прогрессирования. Если обнаруживали полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), то ответ подтверждали повторной визуализацией. Во время проведения фазы 2 исследования, для пациентов с раком яичника (ОС) определяли профиль биомаркеров, включая статус tBRCA, HRD и PD-L1.

Полученные результаты.

Пациенты - фаза 1 и фаза 2.

14 пациентов с раком яичников были включены в фазу 1 исследования, и 9 пациентов были подввергнуты оценки. На момент сбора данных 53 пациента с раком яичников были включены в фазу 2 исследования, и в группу для оценки эффективности лечения входили пациенты, у которых проводили сканирование на 9 неделе (N=51). Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики в совокупности для фазы 1 и фазы 2 приведены в табл. 8.

Таблица 8

Демографические характеристики пациентов и исходные характеристики для фазы 1 и фазы 2

Характеристики	Фаза 1 и фаза 2 (N=62 пациентов)
Медиана возраста (лет)	60,0
Общее состояние здоровья в соответствии со шкалой оценки ECOG, n (%)	
0	44 (71%)
1	18 (29%)
Медиана предшествующих терапий (диапазон)	2 (1-5%)
Предшествующая терапия бевацизумабом, n (%)	39 (63%)
Предшествующая химиотерапия при рецидивирующем состоянии, n (%)	
Антрациклин	38 (61%)
Циклофосфамид	5 (8%)
Гемцитабин	28 (45%)
Паклитаксел	60 (97%)
Препараты платины	61 (98%)
Topotecan	3 (5%)

Наиболее распространенными методами предшествующего лечения пациентов с раком яичника являлись терапия на основе препаратов платины (подвергались 98% пациентов) и терапия с использованием паклитаксела (подвергались 97% пациентов). В совокупности для фазы 1 и фазы 2 медиана возраста пациентов составляла приблизительно 60 лет. Медиана числа предшествующих линий химиотерапии составляла 2: 18% пациентов подвергались одной линии предшествующей химиотерапии, 37% пациентов подвергались двум линиям предшествующей химиотерапии, и 45% пациентов подвергались по меньшей мере трем линиям предшествующей химиотерапии (табл. 8). Что касается общего состояния здоровья в соответствии со шкалой оценки ECOG, то примерно 71% пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования имели оценку 0, а примерно 29% пациентов - 1.

Кроме того, была проведена оценка пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования на их восприимчивость к препаратам платины (фиг. 6). Было обнаружено, что 48% пациентов фазы 1 и фазы 2 были резистентны к препаратам платины, имея интервал, в течение которого не применялись препараты платины (PFI), от даты проведения последней (самой последней) линии предшествующей терапии на основе препаратов платины менее 6 месяцев, и характеризуясь прогрессированием опухоли на протяжении этого периода. Было обнаружено, что 29% пациентов являются резистентными к препаратам платины, имея PFI от даты проведения последней (самой последней) линии предшествующей терапии на основе препаратов платины менее 30 дней и характеризуясь прогрессированием опухоли на протяжении этого периода. Было установлено, что 23% пациентов являлись неподходящими для лечения препаратами платины, имея интервал, в течение которого не применялись препараты платины (PFI), от даты проведения последней (самой последней) линии предшествующей терапии на основе препаратов платины, по меньшей мере, 6 месяцев, но которые были исключены из лечения препаратами платины по другим причинам.

Была проведена оценка статуса биомаркера в совокупности для пациентов фазы 1 и фазы 2, и результаты приведены в табл. 9.

Таблица 9

Статус биомаркера	
Статус биомаркера	Фаза 1 и фаза 2 (N=62)*
tBRCA	
BRCA1/2 мутантный	11 (18%)
Немутантный	45 (73%)
Не исследовали	6 (9,7%)
HRD	
Положительный	22 (35%)
Негативный	31 (50%)
Неопределенный	3 (4,8%)
Не исследовали	6 (9,7%)
PD-L1	
Положительный	33 (53%)
Негативный	21 (34%)
Не исследовали	8 (13%)

*Статус биомаркера оценивали при N=60 пациентов. Два пациента с BRCA немутантного типа не подвергались оценки на эффективность лечения.

Было обнаружено, что приблизительно 73% пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования имели опухоли с BRCA1/2 немутантного типа, в то время как у 18% пациентов были опухоли с мутациями в BRCA1 или BRCA2 (табл. 9). Было обнаружено, что приблизительно 50% пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования были HRD-негативными, что указывает на немутантный статус, в то время как 35% пациентов были HRD-положительными, что свидетельствует о дефиците гомологичной рекомбинации. Было обнаружено, что приблизительно 53% пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования имеют PD-L1-положительные опухоли, в то время как 34% пациентов имели PD-L1-негативные опухоли.

Также сообщалось о возникновении во время применения препарата побочных эффектов (TEAE), обнаруживаемых у 10% пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования (табл. 10). Было установлено, что наиболее распространенными побочными эффектами любой степени тяжести являются усталость (45% пациентов фазы 1 и фазы 2), а затем тошнота (42% пациентов). Сообщалось, что наиболее распространенными побочными эффектами со степенью тяжести 3 или выше являются анемия (19% пациентов фазы 1 и фазы 2), а затем тромбоцитопения (15% пациентов).

Таблица 10
Побочные эффекты (ТЕАЕ), обнаруживаемые во время лечения
у $\geq 10\%$ пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования

Возникшее во время применения препарата осложнение	Любая степень (N=53)	Степень ≥ 3 (N=53)
Усталость	24 (45%)	2 (4%)
Тошнота	22 (42%)	1 (2%)
Запор	18 (34%)	1 (2%)
Анемия ¹	16 (30%)	10 (19%)
Тромбоцитопения ²	20 (38%)	8 (15%)
Снижение аппетита	11 (21%)	1 (2%)
Рвота	10 (19%)	1 (2%)
Нейтропения ³	8 (15%)	3 (6%)
Головная боль	7 (13%)	1 (2%)
Бессонница	7 (13%)	0
Диарея	6 (11%)	1 (2%)
Одышка	6 (11%)	1 (2%)

¹Анемия: анемия и снижение уровня гемоглобина.

²Тромбоцитопения: тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.

³Нейтропения: нейтропения, нейтропенический сепсис и снижение количества нейтрофилов.

Ответ пациента на проводимое лечение.

Эффективность комбинированной терапии у пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования на момент времени сбора данных приведена в табл. 11. Было установлено, что частота объективных ответов (ORR) у пациентов, включая пациентов, демонстрирующих полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), составляет 25%. Принимая в расчет пациентов с частичным ответом, полным ответом или со стабилизацией заболевания, было установлено, что общая частота контроля заболевания составляет 68%. Как показано на фиг. 7, суммарно приблизительно 33% пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования продолжали получать комбинированное лечение на момент сбора данных, при этом 18% пациентов подвергались лечению в течение, по меньшей мере, шести месяцев. Кроме того, приблизительно 60% (9/15) пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования, у которых достигался частичный или полный ответ, продолжали получать комбинированное лечение на момент сбора данных. Медиана продолжительности ответа составляла приблизительно 9,3 месяца, а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составляла приблизительно 3,5 месяца у пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования (данные не показаны).

Таблица 11
Эффективность комбинированного лечения пациентов
в фазе 1 и фазе 2 исследования

Ответ пациента на лечение	Фаза 1 и фаза 2 (N=60)		
	Число пациентов	Процент пациентов	Пациенты, продолжавшие получать лечение
Полный ответ (CR)	2	3%	1
Частичный ответ (PR)	13	22%	8
Стабилизация заболевания (SD)	26	43%	9
Прогрессирование заболевания (PD)	19	32%	2
Частота объективных ответов (ORR): CR+PR	15	25%	
Частота контроля заболевания (DCR): CR+PR+SD	41	68%	

Кроме того, была оценена эффективность комбинированной терапии у пациентов в фазе 1 и фазе 2 исследования, имеющих определенный статус биомаркера, и результаты приведены в табл. 12.

Таблица 12

Эффективность лечения пациентов со специфическим статусом биомаркера

Отношение типов рака к препаратам платины	Ответ	Суммарно	tBRCA-мутантный	HRD-положительный ¹	tBRCA-немутантный тип	HRD-негативный
Все типы	ORR (%)	15/60 (25%)	5/11 (45%)	7/22 (32%)	10/44 (23%)	8/33 (24%)
	DCR (%)	41/60 (68%)	8/11(73%)	17/22 (77%)	29/44 (66%)	20/33 (61%)
Резистентный к препаратам платины и рефракторный к препаратам платины	ORR (%)	11/46 (24%)	2/7 (29%)	4/15 (27%)	9/34 (26%)	7/24 (29%)
	DCR (%)	31/46 (67%)	4/7 (57%)	10/15 (67%)	23/34 (68%)	15/24 (63%)

¹Включает tBRCA-мутантный генотип.

Ответы наблюдались у пациентов в фазе 1 и фазе 2 исследования независимо от статуса биомаркеров tBRCA и HRD, а также от восприимчивости к препаратам платины (фиг. 8 и табл. 12). В целом, у пациентов с опухолями с BRCA немутантного типа, частота объективных ответов (ORR) составляла 23%, а частота контроля заболевания (DCR) 66%. Было обнаружено, что у пациентов с HRD-отрицательным статусом ORR составляла 24%, а DCR 61%.

Более тщательная оценка в совместных группах пациентов, резистентных к препаратам платины, и пациентов, рефракторных к препаратам платины, показала, что у пациентов с опухолями с BRCA немутантного типа, частота объективных ответов (ORR) составляла 26%, и частота контроля заболевания (DCR) составляла 68%, в то время как у пациентов с HRD-отрицательным статусом было обнаружено, что они имеют показатели ORR и DCR 29 и 63% соответственно.

Анализ только группы резистентных к препаратам платины пациентов выявил, что у пациентов ORR составляла 24% и DCR составляла 72% независимо от статуса биомаркера (фиг. 9). Кроме того, резистентные к препаратам платины пациенты с опухолями с BRCA немутантного типа имели показатели ORR 29% и DCR 76%. Аналогично, было обнаружено, что у резистентных к препаратам платины пациентов с HRD-отрицательным статусом показатели ORR и DCR составляли 31 и 69% соответственно. Приблизительно 57% резистентных к препаратам платины пациентов фазы 1 и фазы 2 исследования, у которых достигался частичный или полный ответ, оставались на комбинированном лечении на момент сбора данных.

В группе рефракторных к препаратам платины пациентов, пациенты имели показатели ORR 24% и DCR 59% независимо от статуса биомаркера (фиг. 10). Было обнаружено, что приблизительно у 12% рефракторных к препаратам платины пациентов были опухоли с мутациями в BRCA1 или BRCA2. И наконец, 65% рефракторных к препаратам платины пациентов подвергались по меньшей мере трем линиям предшествующей терапии, и примерно 35% рефракторных к препаратам платины пациентов получали комбинированное лечение в течение по меньшей мере шести месяцев.

Выводы.

Рекомендованная доза нирапариба фазы 2 исследования была определена равной 200 мг нирапариба перорально один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Было установлено, что доза нирапариба может быть необязательно увеличена до 300 мг после цикла 2 у пациентов, у которых не наблюдалось значительной гематологической токсичности. Кроме того, не было обнаружено никаких новых сигналов, связанных с безопасностью лечения.

В целом, у пациентов с раком яичников, получавших комбинированное лечение нирапарибом и пембролизумабом, независимо от мутаций BRCA или уровней PD-L1, наблюдалась длительная регрессия и стабилизация опухоли. Эффективность комбинации нирапариба и пембролизумаба у резистентных к препаратам платины пациентов или рефракторных к препаратам платины пациентов, независимо от статуса биомаркера, указывает на то, что комбинация позволяет достигать положительного эффекта у трудно поддающихся лечению пациентов. Кроме того, комбинация нирапариба и ингибитора PD-1 предлагает возможную альтернативу химиотерапии, так как наблюдалась возможность пролонгирования продол-

жительности лечения (по меньшей мере до 18 месяцев). Данные фазы 1 и фазы 2 исследования демонстрируют положительный эффект применения комбинации нирапариба и ингибитора PD-1 в обследуемой группе пациентов, для которых эта комбинированная терапия способствует решению очень важной проблемы, возникающей при их лечении.

Пример 5. Результаты последующих наблюдений в многоцентровом открытом несравнительном исследовании (TOPACIO), в котором определяются величины доз при комбинированной терапии пациентов с прогрессирующим или метастатическим трижды негативным раком молочной железы (TNBC)

В следующем примере описаны последующие результаты фазы 1 и фазы 2 вышеописанного клинического исследования (TOPACIO; NCT02657889), используемые для оценки комбинированного лечения нирапарибом и антителом против PD-1 (пембролизумабом) у пациентов с прогрессирующим или метастатическим трижды негативным раком молочной железы (TNBC).

Цели клинического исследования.

Как описано в примере 3, основная цель фазы 1 этого клинического исследования заключалась в том, чтобы оценить дозозимитирующие токсичности (DLTs) при комбинированном лечении нирапарибом и анти-PD-1 лекарственным средством и установить рекомендуемую для фазы 2 дозу (RP2D) нирапариба при введении с анти-PD-1 лекарственным средством. Целью фазы 2 являлась оценка клинической активности комбинированного лечения с использованием нирапариба и анти-PD-1 средства в отношении пациентов с прогрессирующим или метастатическим TNBC. Дополнительные цели для фазы 2 исследования включали оценку продолжительности ответа на комбинированное лечение. Для пациентов с прогрессирующим или метастатическим TNBC, получавших комбинированное лечение, также оценивалась выживаемость без прогрессирования.

Методы.

Критерии включения пациентов в исследование.

Для того чтобы иметь право участвовать в этом исследовании, были подвергнуты отбору пациенты с TNBC по следующим критериям. Были включены пациенты с прогрессирующей или метастатической формой рака молочной железы, которая характеризуется отрицательной экспрессией рецептора эстрогена (<1% клеток), отрицательной экспрессией рецептора прогестерона (<1% клеток) и которая является HER2-отрицательной (т.е. TNBC). Кроме того, были включены пациенты, у которых возник рецидив заболевания или прогрессирование заболевания после неадекватной и/или адекватной терапии. Во время фазы 2 исследования были разрешены максимум две линии предыдущей цитотоксической терапии. Адекватная и/или неадекватная терапия не учитывались в количестве линий терапии. Пациентов, которые ранее подвергались химиотерапии препаратами платины при состояниях метастазирования, допускали к участию в исследовании, если у них отсутствовало прогрессирование заболевания не позже чем или в течение восьми недель со дня последнего введения препарата платины.

Критерии исключения пациентов из исследования.

Пациенты с прогрессирующим или метастатическим TNBC, которые ранее получали лечение антителом против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2 или известным ингибитором PARP, не имели права участвовать в исследовании.

Дизайн клинического исследования.

Оценивали дозозимитирующие токсичности (DLT) по схеме повышения дозы 6+6 (фиг. 3), как описано в примере 3. Рекомендованную дозу для фазы 2 (RP2D) определяли с учетом следующих показателей: показатель DLT в первом и последующих циклах лечения, показатель побочных явлений, не связанных с DLT (AE), модификации доз, фармакокинетика, интенсивность дозы нирапариба и признаки клинической эффективности. Как описано в примере 3, было установлено, что RP2D составляет 200 мг нирапариба в сутки перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Статус мутации опухолевого BRCA (tBRCA) оценивали с использованием исследования дефицита гомологичной рекомбинации фирмы Myriad Genetics. Статус дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) оценивали с использованием следующих хромосомных маркеров: LOH (потеря гетерозиготности), LST (масштабные переходы состояний) и TAI (теломерный аллельный дисбаланс). Оценивали экспрессию PD-L1 и определяли статус PD-L1 с использованием 1% предварительного отсека методом иммуногистохимии (ИHC) с использованием исследовательской версии PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, Carpinteria, CA, USA). "Комбинированный показатель позитивности" определяли как отношение количества окрашенных опухолевых и иммунных клеток к общему количеству опухолевых клеток.

В фазе 2 пациентов с TNBC оценивали с использованием RP2D 200 мг нирапариба в сутки перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. В середине исследования было внесено изменение, позволяющее увеличить дозу нирапариба до 300 мг после двух циклов у пациентов, у которых не обнаруживалось значительной гематологической токсичности. Схема оценки в период проведения исследования была следующей. Первое сканирование проводили через девять недель (± 7 дней) с даты введения первой дозы лечения. Если прогрессирование заболевания было очевидным, проводили подтверждающее сканирование четыре недели спустя. Последующие сканирования проводили каждые девять недель в течение первого года и каждые двенадцать недель после этого, а также во время прогрессирования. Если обнаруживали полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), то ответ

подтверждали повторной визуализацией. Во время проведения фазы 2 исследования, для пациентов с TNBC определяли профиль биомаркеров, включая статус tBRCA, HRD и PD-L1. Эффективность в группе пациентов включала пациентов, которые получали любое количество исследуемого препарата, с проведением по меньшей мере одного сканирования опухоли после исходного сканирования.

Выводы.

Было установлено, что рекомендованная доза фазы 2 исследования нирапариба составляет 200 мг нирапариба перорально один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Было установлено, что доза нирапариба может быть необязательно увеличена до 300 мг после цикла 2 у пациентов, у которых не было обнаружено значительной гематологической токсичности. Кроме того, не было обнаружено никаких новых сигналов, связанных с безопасностью лечения.

В целом у пациентов с прогрессирующим или метастатическим TNBC, получавших комбинированное лечение нирапарибом и пембролизумабом, независимо от мутаций BRCA, уровней PD-L1 или предшествующего воздействия препаратов платины, наблюдалась длительная регрессия и стабилизация опухоли. Наивысшая частота объективных ответов, включая как полный или частичный ответ, так и выживаемость без прогрессирования, наблюдалась у пациентов с TNBC, имеющих мутации tBRCA. Эффективность комбинации нирапариба и пембролизумаба у резистентных к препаратам платины пациентов или рефракторных к препаратам платины пациентов, независимо от статуса биомаркера, указывает на то, что комбинация позволяет достигать положительного эффекта у трудно поддающихся лечению пациентов. Кроме того, комбинация нирапариба и ингибитора PD-1 предлагает возможную альтернативу химиотерапии, так как наблюдалась возможность пролонгирования продолжительности лечения (по меньшей мере, до 12 месяцев). Данные фазы 1 и фазы 2 исследования демонстрируют положительный эффект применения комбинации нирапариба и ингибитора PD-1 в обследуемой группе пациентов, для которых эта комбинированная терапия способствует решению очень важной проблемы, возникающей при их лечении.

Эквиваленты

Следует иметь в виду, что приводимые в изобретении и в пунктах формулы изобретения формы единственного числа, если однозначно не указано иное, также включают формы множественного числа. Если не указано иное или иное не следует из контекста, то все пункты формулы изобретения или описания, которые включают "или" между одним или несколькими членами группы, считаются выполненными, если один, более чем один или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или способу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом относится к данному продукту или способу. Изобретение также включает варианты осуществления, в которых более чем один или все члены группы присутствуют, заняты или иным образом относятся к данному продукту или способу. Кроме того, следует иметь в виду, что изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, клаузул, описательных терминов и т.д. из одного или более из перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения, зависимый от того же исходного пункта формулы изобретения (или, если это возможно, в любой другой пункт формулы изобретения), если не указано иное или если для специалиста в данной области техники будет очевидным, что в этом случае может возникнуть противоречие или несоответствие. Следует иметь в виду, что если элементы представлены в виде списков (например, в группе Маркуша или аналогичном формате), то также описывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент (любые элементы) может быть удален из группы. Следует иметь в виду, что в общем случае, когда изобретение или аспекты изобретения характеризуются как включающие конкретные элементы, признаки и т.д., определенные варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или в основном состоят из таких элементов, признаков и т.д.. В целях простоты эти варианты осуществления не во всех случаях подробно и конкретно изложены в описании изобретения. Следует также иметь в виду, что любой вариант осуществления или аспект изобретения может быть в явном виде исключен из пунктов формулы изобретения, независимо от того, указано ли это конкретное исключение в описании изобретения. Содержание публикаций, веб-сайтов и других справочных материалов, которые цитируются в настоящем изобретении для описания уровня техники на момент создания изобретения и для предоставления дополнительных деталей, касающихся его применения, включены в настоящее изобретение путем ссылки на них.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества нирапариба или его соли и пембролизумаба, где нирапариб или его соль вводят субъекту в дозе, которая эквивалентна 100, 200 или 300 мг нирапариба в сутки; и где рак выбирают из рака яичников, рака шейки матки, рака фаллопиевой трубы, первичного пери-

тонеального рака и трижды негативного рака молочной железы (TNBC).

2. Способ по п.1, где субъект является gBRCA-негативным, tBRCA-негативным или sBRCA-негативным.

3. Способ по п.1 или 2, где нирапариб или его соль и пембролизумаб вводят в соответствии со схемой лечения, которая включает по меньшей мере один цикл лечения продолжительностью 2-12 недель.

4. Способ по любому из пп.1-3, где нирапариб или его соль и пембролизумаб вводят повторяющимися циклами продолжительностью 21 день.

5. Способ по п.3 или 4, где пембролизумаб вводят в первый день первого цикла.

6. Способ по п.5, где пембролизумаб вводят в первый день последующего цикла.

7. Способ по п.5, где пембролизумаб вводят в промежутке между первым и третьим днями до или после первого дня последующего цикла.

8. Способ по любому из пп.1-7, где пембролизумаб вводят в дозе, которая эквивалентна 200 мг пембролизумаба или 2 мг/кг пембролизумаба.

9. Способ по п.8, где пембролизумаб вводят внутривенно на протяжении 60 мин.

10. Способ по любому из пп.3-9, где схема лечения включает по меньшей мере три цикла лечения.

11. Способ по любому из пп.1-10, где рак является рецидивирующим раком.

12. Способ по любому из пп.1-11, где рак является резистентным к препаратам платины.

13. Способ по любому из пп.1-12, где рак является рефрактерным к препаратам платины.



