

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390856** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.16

(22) Дата подачи заявки
2021.09.22

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ К CD73 И К PD-L1 И ХИМИОТЕРАПИИ**

(31) **63/082,162; 63/084,900**

(32) **2020.09.23; 2020.09.29**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2021/058662**

(87) **WO 2022/064399 2022.03.31**

(71) Заявитель:
МЕДИММЬОН, ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:

**Кумар Ракеш, Энглерт Джадсон,
Купер Закари, Мартин Филип Ллойд
(US)**

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к способам лечения видов рака у пациента-человека (например, метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC)), включающим введение антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии. Настоящее изобретение также относится к способам лечения опухолей, включающим введение антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с антителом к PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом и средством химиотерапии.

A1

202390856

202390856

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ К CD73 И К PD-L1 И ХИМИОТЕРАПИИ

1. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая международная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/082162, поданной 23 сентября 2020 года, и предварительной заявки на патент США № 63/084900, поданной 29 сентября 2020 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

2. ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Содержание перечня последовательностей, поданного в электронном виде в текстовом файле в формате ASCII (название: CD73_211_PCT_Seqlisting_ST25.txt; размер: 7 109 байт и дата создания: 20 сентября 2021 г.), поданного вместе с заявкой, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

3. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Настоящее изобретение относится к способам применения антител к CD73 и к PD-L1 и их антигенсвязывающих фрагментов для лечения видов рака, например, метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC).

4. ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC) представляет собой злокачественную опухоль с крайне неблагоприятным прогнозом, примером которого является 1-летняя выживаемость, составляющая приблизительно 18% на всех стадиях заболевания, и 5-летняя выживаемость, составляющая менее 4% (Hidalgo M. et al., *Pancreatology*, 15(1):8-18n(2015)). В 2020 году число предполагаемых новых случаев составляло 57600 или 3,2% от всех новых случаев рака. У многих пациентов с PDAC наблюдается метастатическое заболевание, а у большого процента имеется локально распространенное заболевание, не поддающееся резекции (Gillen S. et al., *PLOS Medicine*, 7(4):e1000267(2010)).

[0005] Ингибиторы иммунных контрольных точек продемонстрировали значительную противоопухолевую активность и стали стандартом лечения множества типов опухолей. Иммуноterapia в комбинации со средством химиотерапии продемонстрировала потенциал аддитивных или синергетических эффектов в отношении клинического ответа при многих типах опухолей.

[0006] CD73 или экто-5'-нуклеотидаза (5'-NT) повсеместно экспрессируется в ряде тканей. Данный белок заякорен на клеточной мембране посредством

гликозилфосфатидилинозитольной (GPI) связи, обладает эктоферментной активностью и играет роль в передаче сигналов. Основной функцией CD73 является преобразование внеклеточных нуклеотидов (например, 5'-AMP), для которых клетки в основном непроницаемы, в их соответствующие нуклеозиды (например, аденозин), которые могут легко проникать в большинство клеток. Было показано, что CD73-выработка аденозина посредством дефосфорилирования AMP регулирует связывание аденозиновых рецепторов во многих тканях, указывая на то, что аденозин выполняет свои функции при цитопротекции, клеточном росте, ангиогенезе и иммуносупрессии, а также играет роль в онкогенезе.

[0007] Сообщалось об экспрессии CD73 на опухолевых клетках при нескольких типах рака, в том числе колоректальном раке, раке поджелудочной железы, раке мочевого пузыря, лейкозе, лимфоме, глиоме, глиобластоме, меланоме, раке яичника, раке щитовидной железы, раке пищевода, раке предстательной железы и раке молочной железы. Было установлено, что повышенная экспрессия CD73 также ассоциирована с инвазивностью опухоли, метастазированием и пониженной продолжительностью выживания пациентов. CD73 образует иммуносупрессивную среду, характеризующуюся повышенными уровнями аденозина, которые способствуют развитию и прогрессированию рака. Примечательно, что экспрессия CD73 была связана с прометастатическим фенотипом при меланоме и раке молочной железы.

[0008] Лиганд 1 программируемой гибели клеток (PD-L1), также известный как B7H1, представляет собой трансмембранный белок массой 40 кДа, который является основным препятствием для противоракового иммунитета. Связывание PD-L1 с рецептором программируемой гибели (PD-1) приводит к деактивации Т-клеток, защищает опухолевые клетки и подавляет способность иммунной системы к выявлению, допуская неконтролируемую пролиферацию раковых клеток. PD-L1 также связывает CD80, костимулирующую молекулу. В широком круге типов онкогенных и активированных иммунных клеток естественным образом экспрессируется PD-L1, включая антигенпрезентирующие клетки, макрофаги, моноциты, В-клетки, Т-клетки и клетки, не являющиеся гемопоэтическими. Кроме того, воспалительные цитокины индуцируют экспрессию PD-L1; включая интерферон гамма (IFN γ). Активированные Т-клетки продуцировали IFN γ , наиболее сильный стимулятор экспрессии PD-L1. IFN γ , в свою очередь, индуцирует экспрессию PD-L1, способствуя защите опухоли, механизму, известному как адаптивная иммунная устойчивость.

[0009] Хотя ингибиторы иммунных контрольных точек показали большие перспективы в качестве противораковых терапевтических средств, клиническая польза от

ингибирования иммунных контрольных точек была скромной. Соответственно, существует необходимость в улучшенных способах ослабления иммуносупрессии, опосредованной опухолью.

5. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В данном документе предусмотрены способы лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где образец опухоли, полученный от субъекта, экспрессирует CD73.

[0011] Также в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где образец опухоли, полученный от субъекта, экспрессирует CD73. В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент включает олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0012] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг.

[0013] В некоторых аспектах дозу олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые две недели четырьмя дозами, а затем каждые четыре недели.

[0014] В некоторых аспектах средство химиотерапии включает гемцитабин и наб-паклитаксел. В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дозе 1000 мг/м^2 , а наб-паклитаксел вводят в дозе 125 мг/м^2 . В некоторых аспектах средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0015] В некоторых аспектах средство химиотерапии включает mFOLFOX. В некоторых аспектах mFOLFOX включает оксалиплатин, вводимый в дозе, составляющей приблизительно 85 мг/м^2 , лейковорин, вводимый в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м^2 , и 5-FU, вводимый болюсом приблизительно 400 мг/м^2 , с последующим введением второй дозы 5-FU при приблизительно 2400 мг/м^2 . В некоторых аспектах средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0016] В некоторых аспектах способов, представленных в данном документе, олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг каждые 2 недели

четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает 1000 мг/м^2 гемцитабина и 125 мг/м^2 наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0017] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает 1000 мг/м^2 гемцитабина и 125 мг/м^2 наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0018] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает 1000 мг/м^2 гемцитабина и 125 мг/м^2 наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0019] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает 1000 мг/м^2 гемцитабина и 125 мг/м^2 наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0020] В некоторых аспектах способов, представленных в данном документе, олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0021] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0022] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0023] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0024] В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0025] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, дополнительно включают введение субъекту приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент включает дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0026] В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах дозу дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые четыре недели. В некоторых аспектах средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0027] В некоторых аспектах введение является парентеральным. В некоторых аспектах введение является внутривенным. В некоторых аспектах введение осуществляют посредством внутривенной инфузии.

[0028] В некоторых аспектах субъектом является человек. В некоторых аспектах субъект-человек является взрослым в возрасте ≥ 18 лет с гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциномой поджелудочной железы. В некоторых аспектах субъект ранее не получал лечение по поводу метастатической PDAC первой линии (метастатической PDAC 1L). В некоторых аспектах субъект ранее не получал лечение по поводу метастатической PDAC второй линии (метастатической PDAC 2L).

[0029] В некоторых аспектах экспрессию CD73 образца опухоли, полученного от субъекта, оценивают с помощью способа иммуногистохимии (ИНС). В некоторых аспектах способ ИНС представляет собой автоматизированный способ ИНС.

[0030] В некоторых аспектах образец опухоли, полученный от субъекта, экспрессирует высокие уровни CD73.

[0031] В некоторых аспектах способ ИНС включает определение балла ИНС. В некоторых аспектах определение балла ИНС осуществляют с помощью определения балла интенсивности окрашивания клеток, экспрессирующих CD73, в образце опухоли со значением 0, 1, 2 или 3. В некоторых аспектах определение балла ИНС осуществляют с помощью определения балла интенсивности окрашивания клеток, экспрессирующих CD73, в образце опухоли со значением 1, 2 или 3.

[0032] В некоторых аспектах вычисляют процент клеток, экспрессирующих CD73, при каждом значении в образце опухоли. В некоторых аспектах образец опухоли включает клетки со значениями интенсивности окрашивания 1, 2 и 3. В некоторых аспектах образец опухоли включает от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток

со значениями интенсивности окрашивания 1, 2 и 3. В некоторых аспектах образец опухоли включает по меньшей мере приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80% или приблизительно 90% клеток со значениями интенсивности окрашивания 1, 2 и 3.

[0033] В некоторых аспектах образец опухоли включает клетки со значениями интенсивности окрашивания 2 и 3. В некоторых аспектах образец опухоли включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток со значениями интенсивности окрашивания 2 и 3. В некоторых аспектах образец опухоли включает по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% клеток со значениями интенсивности окрашивания 2 и 3.

[0034] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, по меньшей мере приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта, имеют балл интенсивности окрашивания, составляющий по меньшей мере 1.

[0035] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, по меньшей мере приблизительно 50% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта, имеют балл интенсивности окрашивания, составляющий по меньшей мере 2.

[0036] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент включает олеклумаб, который содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8.

[0037] В некоторых аспектах олеклумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

[0038] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент включает дурвалумаб, который содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 11-13, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 14-16.

[0039] В некоторых аспектах дурвалумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный

домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

[0040] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0041] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели в цикле лечения, при этом средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0042] Также в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающие введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0043] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0044] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0045] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0046] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0047] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере

приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0048] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0049] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0050] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0051] В некоторых аспектах по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65% или приблизительно 70%

клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0052] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 1-й линии. В некоторых аспектах опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 2-й линии.

6. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0053] На **фиг. 1** показан план исследования для исследования фазы 1b/2 по оцениванию безопасности, фармакокинетических параметров и клинической активности MEDI9447 с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии у субъектов с метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы.

[0054] На **фиг. 2A** показана схема лечения для части с повышением дозы (часть 1) исследования фазы 1b/2.

[0055] На **фиг. 2B** показана схема лечения для когорты А (группы А1, А2 и А3) в части с расширением когорты установленной дозы (часть 2) исследования фазы 1b/2.

[0056] На **фиг. 2C** показана схема лечения для когорты В (группы В1, В2 и В3) в части с расширением когорты установленной дозы (часть 2) исследования фазы 1b/2.

[0057] На **фиг. 3** показана выживаемость без прогрессирования в зависимости от уровней CD73 у пациентов с низким уровнем CD73 и высоким уровнем CD73 с течением времени (в месяцах) и количество пациентов в каждой когорте и группе исследования. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел.

[0058] На **фиг. 4** показана общая выживаемость по группам исследования с течением времени в месяцах и количество пациентов в каждой группе исследования. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел. Добавление олеклумаба + дурвалумаб и средства химиотерапии приводит к повышению общей выживаемости в популяции с высоким уровнем CD73.

[0059] На **фиг. 5A** показана выживаемость без прогрессирования в зависимости от уровней CD73 у пациентов с низким уровнем CD73 и высоким уровнем CD73 с течением времени (в месяцах) и количество пациентов в каждой когорте и группе исследования. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает

олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел.

[0060] На **фиг. 5В** показана общая выживаемость в зависимости от уровней CD73 у пациентов с низким уровнем CD73 и высоким уровнем CD73 с течением времени (в месяцах) и количество пациентов в каждой когорте и группе исследования. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел.

[0061] На **фиг. 6А** показана общая выживаемость по группам исследования с течением времени в месяцах и количество пациентов в каждой группе исследования, независимо от уровня CD73. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел.

[0062] На **фиг. 6В** показана общая выживаемость по группам исследования с течением времени в месяцах и количество пациентов в каждой группе исследования у пациентов, входящих в подгруппу с высоким уровнем CD73. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел. Добавление олеклумаба + дурвалумаб и средства химиотерапии приводит к повышению общей выживаемости в популяции с высоким уровнем CD73.

[0063] На **фиг. 7А** показана выживаемость без прогрессирования по группам исследования в месяцах и количество пациентов в каждой группе исследования, независимо от уровней CD73. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел.

[0064] На **фиг. 7В** показана выживаемость без прогрессирования по группам исследования в месяцах и количество пациентов в каждой группе исследования у пациентов, входящих в подгруппу с высоким уровнем CD73. Группа А1 предусматривает гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А2 предусматривает олеклумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел; группа А3 предусматривает олеклумаб, дурвалумаб и гемцитабин/наб-паклитаксел. Добавление олеклумаба + дурвалумаб и средства химиотерапии приводит к повышению выживаемости без прогрессирования в популяции с высоким уровнем CD73 через 6 месяцев.

7. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0065] Для более легкого понимания настоящего изобретения сначала определены некоторые термины. Как используется в настоящей заявке, за исключением случаев, когда в данном документе прямо предусмотрено иное, каждый из следующих терминов имеет значение, изложенное ниже. Во всей настоящей заявке изложены дополнительные определения.

7.1 Определения

[0066] “Антитело” (Ab) должно включать без ограничения гликопротеин иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и включает по меньшей мере две тяжелых (H) цепи и две легких (L) цепи, соединенных между собой дисульфидными связями. Каждая H цепь содержит переменный участок тяжелой цепи (в данном документе сокращенно VH) и константный участок тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи содержит три константных домена CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменный участок легкой цепи (в данном документе сокращенно VL) и константный участок легкой цепи. Константный участок легкой цепи содержит один константный домен CL. Участки VH и VL можно дополнительно подразделить на участки гипервариабельности, называемые участками, определяющими комплементарность (CDR), чередующиеся с более консервативными участками, называемыми каркасными участками (FR). Каждая VH и VL содержит три CDR и четыре FR, расположенные от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные участки тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные участки антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Тяжелая цепь может иметь или не иметь C-концевой лизин. Если в данном документе не указано иное, аминокислоты в переменных участках нумеруют с использованием системы нумерации Kabat, а аминокислоты в константных участках нумеруют с использованием системы EU. В одном варианте осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело.

[0067] Иммуноглобулин может происходить от любого из общеизвестных изотипов, включая без ограничения IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области и включают без ограничения человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константного участка тяжелой цепи. Термин "антитело" включает, в качестве примера, моноклональные и поликлональные антитела, химерные и

гуманизированные антитела, человеческие и отличные от человеческих антитела, полностью синтетические антитела и одноцепочечные антитела. Отличное от человеческого антитело может быть гуманизировано рекомбинантными способами для снижения его иммуногенности для человека.

[0068] Как используется в данном документе, "антитело IgG" имеет структуру встречающегося в природе антитела IgG, т. е. имеет такое же количество тяжелых и легких цепей и дисульфидных связей, как и встречающееся в природе антитело IgG того же подкласса. Например, антитело к CD73 IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 состоит из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), где две тяжелые цепи и легкие цепи связаны тем же количеством и с тем же расположением дисульфидных мостиков, что и в нативных антителах IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 соответственно (если антитело не было мутировано с модификацией дисульфидных связей).

[0069] "Выделенное антитело" относится к антителу, которое по сути не содержит другие антитела, имеющие отличающиеся антигенные свойства (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с CD73, по сути не включает антитела, которые не связываются специфически с CD73). Выделенное антитело, специфически связывающееся с CD73, может, однако, обладать перекрестной реактивностью к другим антигенам, таким как молекулы CD73 из разных видов. Более того, выделенное антитело может по сути не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

[0070] Антитело может представлять собой антитело, которое было изменено (например, путем мутации, делеции, замены, конъюгации с отличным от антитела фрагментом). Например, антитело может включать одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению со встречающимся в природе антителом), которые изменяют свойство (например, функциональное свойство) антитела. Например, в уровне техники известно множество таких изменений, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин "антитело" также включает искусственные полипептидные конструкции, включающие по меньшей мере один происходящий из антитела сайт связывания антигена.

[0071] Термин "моноклональное антитело" ("mAb") относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антитела одномолекулярного состава, т. е. молекул антитела, первичные последовательности которых по сути идентичны, и который проявляет одну специфичность связывания и аффинность к определенному эпитопу. Примером выделенного антитела является mAb. MAb могут быть получены с помощью гибридомных, рекомбинантных, трансгенных или других методик, известных специалистам в данной области.

[0072] “Человеческое” антитело (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные участки, в которых как каркасные участки, так и участки CDR получены из последовательностей иммуноглобулина зародышевого типа человека. Кроме того, если антитело содержит константный участок, то константный участок также получен из последовательностей иммуноглобулина зародышевого типа человека. Человеческие антитела по настоящему изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина человека зародышевого типа (например, мутации, введенные путем случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или путем соматической мутации *in vivo*). Однако термин “человеческое антитело”, как используется в данном документе, не включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мышь, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины “человеческие” антитела и “полностью человеческие” антитела используют как синонимы.

[0073] “Гуманизированное антитело” относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR антитела, отличного от человеческого, заменены соответствующими аминокислотами, полученными из иммуноглобулинов человека. В одном варианте осуществления гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR были заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в пределах одного или нескольких участков CDR остаются неизменными. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы при условии, что они не отменяют способность антитела связываться с конкретным антигеном. “Гуманизированное” антитело сохраняет антигенную специфичность, аналогичную специфичности исходного антитела.

[0074] “Химерное антитело” относится к антителу, в котором переменные участки получены из одного вида, а константные участки получены из другого вида, например, антитело, в котором переменные участки получены из мышинового антитела, а константные участки получены из человеческого антитела.

[0075] Антитело “к антигену” относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело к CD73 специфически связывается с CD73.

[0076] “Антигенсвязывающая часть” антитела (также называемая “антигенсвязывающим фрагментом”) относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связываемым целым антителом. Было показано, что антигенсвязывающая функция

антитела может осуществляться с помощью фрагментов или частей полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином "антигенсвязывающая часть" или "антигенсвязывающий фрагмент" антитела, например, антитела к CD73, описанного в данном документе, включают

[0077] (1) Fab-фрагмент (фрагмент от расщепления папаином) или подобный моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, LC и CH1;

[0078] (2) F(ab')₂-фрагмент (фрагмент от расщепления пепсином) или подобный бивалентный фрагмент, включающий два Fab-фрагмента, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирном участке;

[0079] (3) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1;

[0080] (4) Fv-фрагмент состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела,

[0081] (5) фрагмент однодоменного антитела (dAb) (Ward et al., (1989) Nature 341:544-46), который состоит из домена VH;

[0082] (6) би-однодоменное антитело, которое состоит из двух доменов VH, соединенных шарниром (переориентирующиеся антитела с двойной аффинностью (DART));

[0083] (7) иммуноглобулин с двойным переменным доменом;

[0084] (8) выделенный определяющий комплементарность участок (CDR) и

[0085] (9) комбинацию двух или более выделенных CDR, которые необязательно могут быть соединены синтетическим линкером. Более того, несмотря на то, что два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов с помощью синтетического линкера, который позволяет получить их в виде единой белковой цепи, в которой области VL и VH соединяются попарно с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечные Fv (scFv), см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Подразумевается, что такие одноцепочечные антитела также охватываются термином "антигенсвязывающая часть" или "антигенсвязывающий фрагмент" антитела. Такие фрагменты антител получают с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, и фрагменты проверяют на пригодность таким же образом, как и интактные антитела. Антигенсвязывающие части можно получить с помощью методик рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антигенсвязывающий фрагмент.

[0086] Термины "олеклумаб" и "MEDI9447", которые используются в данном документе, относятся к человеческому mAb, представляющему собой иммуноглобулин G1 лямбда (IgG1 λ), которое селективно связывается и ингибирует эктонуклеотидазную активность CD73, как описано в патенте США № 9938356, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Тройная мутация L234F/L235E/P331S (согласно системе нумерации Европейского Союза) кодируется в константной области тяжелой цепи, что значительно снижает эффекторную функцию IgG. Олеклумаб ингибирует катализ АМФ до аденозина и органического фосфата с помощью CD73. Внеклеточный аденозин опосредует иммуносупрессивные эффекты как MDSC, так и Treg, среди прочего.

[0087] В конкретных вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления олеклумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В других вариантах осуществления олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8.

[0088] Термин "дурвалумаб", используемый в данном документе, относится к антителу, которое селективно связывает PD-L1 и блокирует связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и CD80, которое описано в патенте США № 9493565, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Домен дурвалумаба, представляющий собой кристаллизующийся фрагмент (Fc), содержит тройную мутацию в константном домене тяжелой цепи IgG1, которая уменьшает степень связывания с компонентом C1q системы комплемента и Fc γ -рецепторами, отвечающими за опосредование антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC).

[0089] В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи. В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В других вариантах

осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, где переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 11-13, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 14-16.

[0090] "Пациент", как используется в данном документе, включает любого пациента, страдающего раком (например, гепатоцеллюлярной карциномой). Термины "субъект" и "пациент" применяются в данном документе взаимозаменяемо.

[0091] "Введение" относится к физическому введению композиции, включающей терапевтическое средство, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Пути введения составов, раскрытых в данном документе, включают внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутривентральное, спинное или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Используемая в данном документе фраза "парентеральное введение" означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интралимфатическую, интралигаментарную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, интрадермальную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, интраартикулярную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратеральную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления состав вводят посредством непарентерального пути, в некоторых вариантах осуществления - перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также можно осуществлять, например, единожды, несколько раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

[0092] "Лечение" или "терапия" субъекта относится к любому типу вмешательства или способа, осуществляемого по отношению к субъекту, или введения ему активного средства с целью обращения, облегчения, улучшения, ингибирования, замедления прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния, или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием. Критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) являются мерой эффективности лечения и представляют собой установленные правила, определяющие, когда опухоли отвечают, стабилизируются или прогрессируют во время лечения. RECIST 1.1 является текущим

руководством по измерению солидных опухолей и определениям для объективной оценки изменения размера опухоли для использования в клинических испытаниях рака у взрослых и детей. Статус эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) представляет собой числовую шкалу, используемую для определения популяции пациентов, подлежащих исследованию в рамках испытания, чтобы ее можно было единообразно воспроизводить среди врачей, зачисляющих пациентов. Для пациентов детского возраста шкала эффективности Лански представляет собой способ описания функционального статуса у детей. Она была разработана и внутренне валидирована у детей с раком для оценки ответа на терапевтические средства и общего состояния.

[0093] Как используется в данном документе, "эффективное лечение" относится к лечению, вызывающему благоприятный эффект, например, улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может выражаться в улучшении по сравнению с исходным уровнем, т. е. в улучшении по сравнению с измерением или наблюдением, проведенным до начала терапии в соответствии со способом. Благоприятный эффект может также проявляться в виде остановки, замедления, торможения или стабилизации пагубного прогрессирования маркера солидной опухоли. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение может, например, уменьшить боль у пациента, уменьшить размер и/или количество очагов, уменьшить или предотвратить метастазирование опухоли и/или замедлить рост опухоли.

[0094] Термин "эффективное количество" относится к количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Таким результатом может быть уменьшение, облегчение, паллиация, уменьшение, задержка и/или ослабление одного или нескольких из признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Применительно к солидным опухолям эффективное количество включает количество, достаточное для того, чтобы вызвать уменьшение опухоли и/или снизить скорость роста опухоли (например, подавить рост опухоли) или задержать пролиферацию других нежелательных клеток. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество является количеством, достаточным для предотвращения или задержки рецидива опухоли. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений. Эффективное количество лекарственного средства или композиции может (i) уменьшить количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) ингибировать, затормозить, замедлить в некоторой степени и может остановить инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (т. е. замедлить в некоторой степени и может остановить

метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвратить или отсрочить возникновение и/или рецидив опухоли и/или (vii) облегчить в некоторой степени один или несколько симптомов, ассоциированных с раком.

[0095] Используемые в данном документе термины “комбинация” или “введенный в комбинации” означают, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемый в данном документе, может вводиться с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может вводиться с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами либо одновременно, либо последовательно. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемого в данном документе может вводиться с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в одной и той же или в разных композициях.

[0096] Термин "доза, основанная на массе", как указано в данном документе, означает, что доза, вводимая пациенту, рассчитывается на основании массы пациента.

[0097] Термин "выживаемость без прогрессирования", который может быть сокращен как PFS, как используется в данном документе, относится к промежутку времени во время и после лечения солидной опухоли (т. е. гепатоцеллюлярной карциномы), в течение которого пациент живет с заболеванием, но оно не ухудшается.

[0098] "Интервал введения дозы", как используется в данном документе, означает количество времени, которое проходит между введением субъекту нескольких доз раскрытого в данном документе состава. Таким образом, интервал введения дозы может быть указан в виде диапазонов.

[0099] Используемый в данном документе термин "частота введения дозы" означает частоту введения доз раскрытого в данном документе состава на протяжении определенного времени. Частота введения дозы может быть указана как количество доз за определенное время, например, один раз в неделю или один раз в две недели и т. д.

[0100] Термины "приблизительно один раз в неделю", "один раз приблизительно каждую неделю", "один раз приблизительно каждые две недели" или любые другие подобные термины интервала введения дозы, используемые в данном документе, означают приблизительное число, и "приблизительно один раз в неделю" или "один раз приблизительно каждую неделю" могут включать каждые семь дней \pm два дня, т. е. от каждых пяти дней до каждых девяти дней. Таким образом, частота введения дозы "один раз в неделю" может составлять каждые пять дней, каждые шесть дней, каждые семь дней, каждые восемь дней или каждые девять дней. “Один раз приблизительно каждые четыре

недели” может включать каждые 28 дней \pm 3 дня, т. е. от каждых 25 дней до каждого 31 дня. Аналогичные приближения применимы, например, к одному разу приблизительно каждые три недели, одному разу приблизительно каждые четыре недели, одному разу приблизительно каждые пять недель, одному разу приблизительно каждые шесть недель и одному разу приблизительно каждые двенадцать недель. В некоторых вариантах осуществления интервал введения дозы один раз приблизительно каждые четыре недели означает, что первая доза может быть введена в любой день на первой неделе, а следующая доза может быть введена в любой день на четвертой неделе. В других вариантах осуществления интервал введения дозы один раз приблизительно каждые четыре недели означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (например, в понедельник), а следующую дозу вводят в тот же день четвертой недели (т. е. в понедельник), соответственно.

[0101] “Рак” относится к обширной группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. В результате нерегулируемого деления и роста клеток образуются злокачественные опухоли, которые инвазируют соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. “Рак” или “раковая ткань” может включать опухоль.

[0102] Используемый в данном документе термин “опухоль” относится к любой массе ткани, которая возникает в результате чрезмерного роста или пролиферации клеток, как доброкачественных (нераковых), так и злокачественных (раковых), включая предраковые очаги.

[0103] “Иммунный ответ” относится к действию клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров (NK), макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток и нейтрофилов) и растворимых макромолекул, продуцируемых любой из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и комплемент), что приводит к селективному нацеливанию, связыванию, повреждению, уничтожению и/или устранению из организма позвоночного инвазирующих патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковых или других аномальных клеток или, в случае аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека.

[0104] “Инфильтрирующая опухоль воспалительная клетка” или “ассоциированная с опухолью воспалительная клетка” представляет собой любой тип клеток, которые обычно участвуют в воспалительном ответе у субъекта и инфильтруют опухолевую ткань. Такие

клетки включают инфильтрирующие опухоль лимфоциты (ТЛ), макрофаги, моноциты, эозинофилы, гистиоциты и дендритные клетки.

[0105] Использование альтернативы (например, "или") следует понимать как означающее либо одну, либо обе, либо любую комбинацию альтернатив. Использование в данном документе форм единственного числа следует понимать как означающие "один или несколько" из любых указанных или перечисленных компонентов.

[0106] Используемый в данном документе термин "и/или" следует понимать как конкретное раскрытие каждого из данных двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, подразумевается, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

[0107] Следует понимать, что во всех случаях, если аспекты описываются в данном документе формулировкой "содержащий", также предусмотрены в иных отношениях аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по сути из".

[0108] Термины "приблизительно" или "состоящий по сути из" относятся к значению или композиции, которые находятся в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в данной области, что будет частично зависеть от того, как значение или композицию измеряют или определяют, т. е. от ограничений системы измерения. Например, "приблизительно" или "состоящий по сути из" может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в уровне техники. В качестве альтернативы, "приблизительно" или "состоящий по сути из" может означать диапазон до 10% или 20% (т. е. $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, приблизительно 3 мг может включать любое количество от 2,7 мг до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 мг и 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или способов, термины могут означать до порядка величины или до 5-кратного значения. Когда в настоящей заявке и формуле изобретения приводятся конкретные значения или композиции, если не указано иное, следует считать, что значение "приблизительно" или "состоящий по сути из" находится в пределах допустимой погрешности для данного конкретного значения или композиции.

[0109] Как описано в данном документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать

как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, когда это уместно, его доли (такие как одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иное.

[0110] Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое общеизвестно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; the Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

[0111] Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, которая принята согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Приведенные в данном документе заголовки не ограничивают различные аспекты настоящего изобретения, которые могут обеспечиваться ссылкой на описание в целом. Исходя из этого, термины, определение которых приводится непосредственно ниже, более полно определяются ссылкой на описание во всей его полноте.

[0112] Различные аспекты настоящего изобретения более подробно описаны в следующих подразделах.

7.2 Способы по настоящему изобретению

[0113] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у нуждающегося в этом субъекта. Терапия, включающая антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент, приводит к лучшим терапевтическим исходам (например, частота объективного ответа и частота контроля заболевания) для больных субъектов.

[0114] В одном аспекте настоящее изобретение включает способ отбора опухоли PDAC у пациента-человека для иммунотерапии, включающий определение уровня экспрессии CD73 в образце опухоли. В некоторых аспектах образец опухоли, полученный от субъекта, экспрессирует CD73.

[0115] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии. В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ

ингибирования роста опухоли PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии. В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой олеклумаб, т. е. MEDI9447. Олеклумаб представляет собой иммуноглобулин G1 лямбда (IgG1 λ), который селективно связывается и ингибирует эктонуклеотидазную активность CD73, как описано в патенте США № 9938356, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Тройная мутация L234F/L235E/P331S (согласно системе нумерации Европейского Союза) кодируется в константной области тяжелой цепи, что значительно снижает эффекторную функцию IgG.

[0116] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, олеклумаба). В некоторых аспектах способ включает введение приблизительно 700 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1050 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1150 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1550 мг, приблизительно 1600 мг, приблизительно 1650 мг, приблизительно 1700 мг, приблизительно 1750 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 1850 мг, приблизительно 1900 мг, приблизительно 1950 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2050 мг, приблизительно 2200 мг, приблизительно 2250 мг, приблизительно 2500 мг, приблизительно 2750 мг или приблизительно 3500 мг.

[0117] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 750 мг. В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 1500 мг. В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 2250 мг. В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает

введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 3000 мг.

[0118] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает введение дозы олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту один раз за цикл лечения. В некоторых аспектах цикл лечения составляет одну, две, три, четыре, пять или шесть недель. В некоторых аспектах цикл лечения составляет две недели. В некоторых аспектах цикл лечения составляет четыре недели. В некоторых аспектах цикл лечения составляет 28 дней. В некоторых аспектах дозу антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, например, олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, вводят каждые две недели 4 дозами, затем каждые четыре недели. В некоторых аспектах средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15, 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

[0119] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждые от 14 до 28 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждые 14 дней. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждый 21 день. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту каждые 28 дней.

[0120] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает введение дозы олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами.

[0121] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает гемцитабин. В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает наб-паклитаксел. В некоторых аспектах средство химиотерапии включает комбинацию гемцитабина и наб-паклитаксела.

[0122] В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дозе, составляющей приблизительно 1000 мг/м². В некоторых аспектах наб-паклитаксел вводят в дозе, составляющей приблизительно 125 мг/м². В некоторых аспектах гемцитабин вводят в дозе 1000 мг/м². В некоторых аспектах наб-паклитаксел вводят в дозе 125 мг/м².

[0123] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает режим модифицированного FOLFOX (называемого в данном документе mFOLFOX) включающий оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил (5-FU). В некоторых аспектах mFOLFOX включает оксалиплатин, вводимый в дозе, составляющей приблизительно 85 мг/м²,

лейковорин, вводимый в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м^2 , и 5-FU, вводимый в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м^2 , с последующим введением второй дозы 5-FU, составляющей приблизительно 2400 мг/м^2 . В некоторых аспектах mFOLFOX вводят следующим образом: внутривенное введение оксалиплатина в дозе, составляющей приблизительно 85 мг/м^2 , внутривенное введение лейковорина в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м^2 , внутривенное введение болюсом 5-FU в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м^2 , затем непрерывная внутривенная инфузия 5-FU в дозе, составляющей приблизительно 2400 мг/м^2 , вводимая на протяжении 46-48 часов. Режим mFOLFOX вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения и повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах субъект, получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0124] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает FOLFOX-4. В некоторых аспектах FOLFOX-4 предусматривает следующий режим. День 1. Оксалиплатин 85 мг/м^2 и лейковорин 200 мг/м^2 , затем 5-FU 400 мг/м^2 IV болюсом, затем 5-FU 600 мг/м^2 IV инфузией. День 2. Лейковорин 200 мг/м^2 , затем 5-FU 400 мг/м^2 IV болюсом, затем 5-FU 600 мг/м^2 IV инфузией.

[0125] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает FOLFOX-6. В некоторых аспектах FOLFOX-6 предусматривает следующий режим. Дни 1–2. Оксалиплатин 100 мг/м^2 , одновременно с лейковорином 400 мг/м^2 (или левoleyковорином 200 мг/м^2), затем фторурацил 5-FU 400 мг/м^2 IV болюсом, затем инфузия фторурацила 5-FU (2400 мг/м^2 на протяжении первых двух циклов, повышение до 3000 мг/м^2 в случае отсутствия токсичности > 1 степени на протяжении первых двух циклов). Дни 3–14. Дни отдыха. Схема дополнительно включает противорвотную профилактику с помощью антагониста 5-HT₃-рецепторов.

[0126] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает модифицированный FOLFOX-6 (mFOLFOX-6). В некоторых аспектах модифицированный FOLFOX-6 предусматривает следующий режим. День 1. 85 мг/м^2 оксалиплатина, 400 мг/м^2 5-фторурацила и 200 мг/м^2 лейковорина, вводимых раз в две недели путем внутривенной инфузии, затем введение 2400 мг/м^2 5-фторурацила путем непрерывной инфузии.

[0127] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает FOLFOX-7. В некоторых аспектах FOLFOX-7 предусматривает следующий режим: 1-лейковорин 200 мг/м^2 или dl-лейковорин 400 мг/м^2 , затем инфузия фторурацила $2,400 \text{ мг/м}^2$ каждые 2 недели, со 130 мг/м^2 оксалиплатина в виде 2-часовой инфузии в день 1.

[0128] В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство включает режим FOLFIRINOX. FOLFIRINOX включает оксалиплатин, лейковорин, иринотекан и 5-FU. FOLFIRINOX включает оксалиплатин (85 мг/м², вводимый за 2 часа), затем лейковорин (400 мг/м², вводимый за 2 часа), с добавлением через 30 минут иринотекана (180 мг/м², вводимого за 90 минут), затем 5-FU (400 мг/м²) внутривенным болюсом, в день 1. Затем вводят непрерывную внутривенную инфузию 5-FU (2400 мг/м²) за 46 часов, начиная в день 1. В некоторых аспектах режим mFOLFIRINOX вводят в день 1 2-недельного цикла лечения и повторяют каждые 2 недели. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0129] В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят одновременно. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят последовательно.

[0130] В одном аспекте способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта включает введение олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от 750 до 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела, при этом средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневных циклов, а затем каждые 4 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии могут быть введены одновременно или последовательно.

[0131] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, например, олеклумаба, и химиотерапии, дополнительно включающей введение субъекту приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент включает дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0132] В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 1500 мг. В некоторых аспектах дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах дозу дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые четыре недели.

[0133] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, раскрытого в данном документе включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, и при этом дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые четыре недели, и где средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела, при этом средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем каждые 4 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии могут быть введены одновременно или последовательно.

[0134] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, раскрытого в данном документе включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, и при этом дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые четыре недели, и при этом средство химиотерапии включает mFOLFOX, при этом средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла, а затем каждые 4 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии могут быть введены одновременно или последовательно. В некоторых аспектах субъект, получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0135] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, раскрытого в данном документе включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, и при этом дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые четыре недели, и при этом средство химиотерапии включает FOLFIRINOX, при этом средство химиотерапии вводят в

день 1 14-дневного цикла, а затем повторяют каждые 2 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии могут быть введены одновременно или последовательно. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0136] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC), раскрытый в данном документе, включает парентерального введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе. В некоторых аспектах введение является внутривенным. В некоторых аспектах введение осуществляют посредством внутривенной инфузии.

7.3 Способ иммуногистохимического (ИНС) выявления

[0137] В некоторых аспектах способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, раскрытого в данном документе, включает выявление экспрессии CD73 с использованием способа иммуногистохимического (ИНС) выявления. В некоторых аспектах способ ИНС выявления представляет собой автоматизированный способ ИНС. В некоторых аспектах способа ИНС выявления, описанного в данном документе, интенсивности окрашивания определяют как интенсивности 0, 1+, 2+ и 3+, при этом 0 указывает на отсутствие окрашивания, а 3 указывает на сильное окрашивание. Способ ИНС дополнительно описан в других разделах данного документа.

[0138] В некоторых аспектах способа лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, раскрытого в данном документе, CD73 был выявлен в по меньшей мере приблизительно 70% клеток в образце опухоли от субъекта до введения.

[0139] В некоторых аспектах способа лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, раскрытого в данном документе, способ дополнительно включает выявление CD73 у по меньшей мере приблизительно 70% клеток в образце опухоли от субъекта до введения антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, например, олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0140] В некоторых аспектах экспрессия CD73 в образцах опухоли может быть оценена с помощью иммуногистохимии.

[0141] В одном аспекте интенсивность окрашивания на CD73 клеточной поверхности оценивают и характеризуют баллом 0, 1, 2 или 3 на основании интенсивности окрашивания.

[0142] В другом аспекте окрашивание на CD73 клеточной поверхности оценивают путем вычисления процента клеток, охарактеризованных баллом 1, 2 или 3 в образце опухоли, относительно клеток в образце опухоли. В некоторых аспектах процент регистрируют балл P. Балл P является суммой процента опухолевых клеток, демонстрирующих окрашивание со значениями интенсивности 1, 2 или 3+. Балл P = (% с 1) + (% с 2) + (% с 3).

[0143] В другом аспекте окрашивание на CD73 клеточной поверхности оценивают путем оценки процента клеток, характеризующихся баллом 2 или 3, в образце опухоли. Балл P 2+3+ является суммой процента опухолевых клеток, окрашенных со значениями интенсивности 2 или 3+. Балл P 2+3+ = (% с 2) + (% с 3).

[0144] В некоторых аспектах образец опухоли, полученный от субъекта для применения в любом из способов, раскрытых в данном документе, характеризуется баллом P в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90%. В некоторых аспектах образец опухоли характеризуется баллом P по меньшей мере приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85% или приблизительно 90%. В некоторых аспектах образец опухоли характеризуется баллом P по меньшей мере приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85% или приблизительно 90%.

[0145] В некоторых аспектах образец опухоли, полученный от пациента-человека для применения в любом способе, раскрываемом в данном документе, характеризуется баллом P 2+3+ в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70%. В некоторых аспектах образец опухоли характеризуется баллом P 2+3+ по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65% или приблизительно 70%. В некоторых аспектах образец опухоли характеризуется баллом P 2+3+ по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65% или приблизительно 70%.

[0146] Образцы опухоли от пациентов, которые, как считается, имеют высокую экспрессию CD73, характеризуются баллом P, находящимся в диапазоне от по меньшей

мере приблизительно 50% до приблизительно 90%. Образцы опухоли от пациентов, которые, как считается, имеют высокую экспрессию CD73, характеризуются баллом Р 2+3+, находящимся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70%.

7.4 Антитело к CD73 и его антигенсвязывающие фрагменты

[0147] В данном документе предусмотрены способы лечения видов рака у субъекта (например, субъекта-человека), включающие введение субъекту антител (например, моноклональных антител, таких как химерные, гуманизированные или человеческие антитела) и их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с CD73 (например, человеческим CD73). В некоторых аспектах антитела к CD73 (например, человеческому CD73) их и антигенсвязывающие фрагменты, которые могут быть использованы в способах, представленных в данном документе, включают MEDI9447, называемое в данном документе олеклумабом, что представляет собой mAb иммуноглобулин G1 лямбда человека (IgG1 λ), которое селективно связывается с CD73 и ингибирует эктонуклеотидазную активность CD73. Домен Fc MEDI9447 несет тройную мутацию L234F/L235E/P331S (согласно системе нумерации Европейского Союза), разработанный для снижения Fc-опосредованных иммунных эффекторных функций. Олеклумаб ингибирует катализ АМФ до аденозина и органического фосфата с помощью CD73. Внеклеточный аденозин опосредует иммуносупрессивные эффекты как MDSC, так и Treg, среди прочего.

[0148] MEDI9447, т. е. олеклумаб, раскрыт в патенте США № 9938356, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0149] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, способ дополнительно включает введение антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту (т. е. субъекту-человеку). В некоторых аспектах антитела к PD-L1 (например, человеческому PD-L1) и их антигенсвязывающие фрагменты, которые могут быть использованы в способах, представленных в данном документе, включают дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. Дурвалумаб представляет собой антитело, которое селективно связывает PD-L1 и блокирует связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и CD80. Домен дурвалумаба, представляющий собой кристаллизующийся фрагмент (Fc), содержит тройную мутацию в константном домене тяжелой цепи IgG1, которая уменьшает степень связывания с компонентом C1q системы комплемента и Fc γ -рецепторами, отвечающими за опосредование антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC).

[0150] Дурвалумаб раскрыт в патенте США № 9493565, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0151] В некоторых аспектах настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, описываемых в данном документе, специфически связывается с человеческим CD73 (например, олеклумаб) или PD-L1 (например, дурвалумаб) и включает шесть CDR антител олеклумаба и дурвалумаба, представленных в таблице 1.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности CDR олеклумаба и дурвалумаба

Антитело	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)
Олеклумаб CDR1-3 VH	SYAYS (SEQ ID NO:3)	AISGSGGRITYYADSVKG (SEQ ID NO:4)	LGYGRVDE (SEQ ID NO:5)
Олеклумаб CDR1-3 VL	SGSLSNIGRNPV N (SEQ ID NO:6)	LDNLRLS (SEQ ID NO:7)	ATWDDSHPGWT (SEQ ID NO:8)
Дурвалума б CDR1-3 VH	GFTFSRYWMS (SEQ ID NO:11)	NIKQDGSEKYYVDSVK G (SEQ ID NO:12)	EGGWFGELAFDY (SEQ ID NO:13)
Дурвалума б CDR1-3 VL	RASQRVSSSYL A (SEQ ID NO:14)	DASSRAT (SEQ ID NO:15)	QQYGSLPWT (SEQ ID NO:16)

[0152] В некоторых аспектах настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, описанных в данном документе, специфически связывается с человеческим CD73 (например, олеклумаб) или PD-L1 (например, дурвалумаб) и включает последовательности вариабельной тяжелой цепи (VH) и вариабельной легкой цепи (VL) антител олеклумаб и дурвалумаб, изложенных в таблице 2.

Таблица 2. Аминокислотные последовательности вариабельной легкой цепи (VL) и вариабельной тяжелой цепи (VH) олеклумаба и дурвалумаба

Антило	Последовательность	Описание
Олеклумаб	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSLSNIGRNPVNWYQQLPGTAPKLLIY LDNLRLSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSHPGW TFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1)	VL
Олеклумаб	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAYSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RLGYGRVDEWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)	VH
Дурвалумаб	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO: 9)	VL
Дурвалумаб	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEW VANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREGGWFGELAFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 10)	VH

[0153] В некоторых аспектах настоящего изобретения антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент включает олеклумаб, где олеклумаб содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где вариабельный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8.

[0154] В некоторых аспектах настоящего изобретения антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент включает олеклумаб, где олеклумаб содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

[0155] В некоторых аспектах настоящего изобретения антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент включает дурвалумаб, где дурвалумаб содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 11-13, и где вариабельный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 14-16.

[0156] В некоторых аспектах настоящего изобретения антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент включает дурвалумаб, где дурвалумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

[0157] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; и (2) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой гемцитабин, вводимый в дозе 1000 мг/м^2 , и наб-паклитаксел, вводимый в дозе 125 мг/м^2 , при этом образец опухоли, полученный от субъекта, включает от приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток, характеризующихся баллом ИНС интенсивности окрашивания 1, 2 или 3.

[0158] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; и (2) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой гемцитабин, вводимый в дозе 1000 мг/м^2 , и наб-паклитаксел, вводимый в дозе 125 мг/м^2 , при этом образец опухоли, полученный от субъекта, включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток, характеризующихся баллом ИНС интенсивности окрашивания по меньшей мере 2.

[0159] В некоторых аспектах способов, представленных в данном документе, антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, и при этом средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0160] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от

приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; (2) приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и (3) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой гемцитабин, вводимый в дозе 1000 мг/м², и наб-паклитаксел, вводимый в дозе 125 мг/м², при этом образец опухоли, полученный от субъекта, включает от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток, характеризующихся баллом ИС интенсивности окрашивания 1, 2 или 3.

[0161] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; (2) приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и (3) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой гемцитабин, вводимый в дозе 1000 мг/м², и наб-паклитаксел, вводимый в дозе 125 мг/м², при этом образец опухоли, полученный от субъекта, включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток, характеризующихся баллом ИС интенсивности окрашивания по меньшей мере 2.

[0162] В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели, и средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело

к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0163] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; и (2) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой mFOLFOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток, характеризующихся баллом ИHC интенсивности окрашивания 1, 2 или 3. В некоторых аспектах субъект, получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0164] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; и (2) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой mFOLFOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток, характеризующихся баллом ИHC интенсивности окрашивания по меньшей мере 2. В некоторых аспектах субъект, получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0165] В некоторых аспектах способов, представленных в данном документе, антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, и при этом средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла, а затем повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах антитело к

CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0166] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; (2) приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и (3) средства химиотерапии, где средство химиотерапии представляет собой mFOLFOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток, характеризующихся баллом ИС интенсивности окрашивания 1, 2 или 3. В некоторых аспектах субъект, получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0167] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; (2) приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и (3) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой mFOLFOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток, характеризующихся баллом ИС интенсивности окрашивания по меньшей мере 2. В некоторых аспектах субъект,

получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0168] В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели, и средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла, а затем повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0169] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; и (2) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой FOLFIRINOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток, характеризующихся баллом ИНС интенсивности окрашивания 1, 2 или 3. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0170] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; и (2) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой FOLFIRINOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток, характеризующихся баллом ИНС интенсивности окрашивания по меньшей мере 2. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не

получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0171] В некоторых аспектах способов, представленных в данном документе, антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, и при этом средство химиотерапии вводят в день 1 14-дневного цикла, а затем повторяют каждые 2 недели. В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0172] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; (2) приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и (3) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой FOLFIRINOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток, характеризующихся баллом ИНС интенсивности окрашивания 1, 2 или 3. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0173] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы лечения метастатической PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту (1) от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; (2) приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к PD-L1 или

его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10; и (3) средства химиотерапии, при этом средство химиотерапии представляет собой FOLFIRINOX, при этом образец опухоли, полученный от субъекта включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток, характеризующихся баллом ИНС интенсивности окрашивания по меньшей мере 2. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0174] В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели, и средство химиотерапии вводят в день 1 14-дневного цикла, а затем повторяют каждые 2 недели. В некоторых аспектах антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

[0175] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающие введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе от 750 мг до 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг.

[0176] В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающих введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, от по меньшей мере приблизительно 30% до

приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0177] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли в субъекта-человека, включающие введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС, и олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе от 750 мг до 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг.

[0178] В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающих введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0179] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающие введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе от 750 мг до 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе

2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг. В некоторых аспектах субъект, получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0180] В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающих введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0181] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли в субъекта-человека, включающие введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС, и олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе от 750 мг до 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели; и средство химиотерапии включает mFOLFOX, вводимый в дни 1 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг. В некоторых аспектах субъект, получающий mFOLFOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0182] В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающих введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0183] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающие введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (ii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС; и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе от 750 мг до 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели; и средство химиотерапии включает FOLFIRINOX и его вводят в день 1 14-дневного цикла, а затем каждые 2 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0184] В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающих введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0185] В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли в субъекта-человека, включающие введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС, и олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе от 750 мг до 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели; и средство химиотерапии включает FOLFIRINOX, вводимый в день 1 14-дневного цикла, а затем каждые 2 недели. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг. В некоторых аспектах

олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг. В некоторых аспектах олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг. В некоторых аспектах субъект, получающий FOLFIRINOX, ранее не получал лечения химиотерапией на основе гемцитабина или прогрессировал после таковой. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию 5-FU, капецитабина или оксалиплатина.

[0186] В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающих введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0187] В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 1-й линии. В некоторых аспектах способов, раскрытых в данном документе, опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 2-й линии.

[0188] В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, раскрытых в данном документе, определяемый с помощью ИНС балл экспрессии CD73 2+ был присвоен по меньшей мере приблизительно 50% клеток в образце опухоли от субъекта. В некоторых аспектах способов ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, раскрытых в данном документе, определяемый с помощью ИНС балл экспрессии CD73 3+ был присвоен по меньшей мере приблизительно 50% клеток в образце опухоли от субъекта.

[0189] Определяемый с помощью ИНС балл экспрессии CD73 выявляли с помощью способа ИНС, описанного в других разделах данного документа.

[0190] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способ продления периода общей выживаемости у пациента-человека, пораженного метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (PDAC), включающий введение пациенту иммунотерапии, раскрытой в данном документе, где пациент демонстрирует выживаемость без прогрессирования в течение более 12 месяцев. В некоторых аспектах выживаемость без прогрессирования пациента может быть увеличена после введения на более чем приблизительно 13 месяцев, приблизительно 14 месяцев, приблизительно 15 месяцев, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 17 месяцев, приблизительно 18 месяцев, приблизительно 2 года, приблизительно 3 года, приблизительно 4 года, приблизительно 5 лет, приблизительно 6 лет, приблизительно 7 лет,

приблизительно 8 лет, приблизительно 9 лет или приблизительно 10 лет по сравнению со стандартной терапией.

[0191] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способ увеличения общей частоты ответа (ORR), которая на по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75% больше или выше по сравнению со стандартной терапией.

[0192] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способ увеличения общей выживаемости, которая на по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75% больше или выше по сравнению со стандартной терапией. В некоторых аспектах общая выживаемость для пациента, получающего лечение способом по настоящему изобретению, составляет по меньшей мере приблизительно 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более месяца.

[0193] В других аспектах настоящее изобретение предусматривает способ уменьшения размер опухоли на по меньшей мере 10% у пациента-человека, пораженного метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (PDAC), включающий введение иммунотерапии, раскрытой в данном документе, где введение уменьшает размер опухоли на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90% или 100% по сравнению с размером опухоли до введения. В некоторых аспектах способ включает идентификацию пациента как имеющего CD73-положительную опухоль до введения.

[0194] В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способ повышения частоты объективного ответа до выше чем 15% в популяции пациентов. В некоторых аспектах частота объективного ответа выше чем 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или выше. В некоторых аспектах способ включает идентификацию пациента как имеющего CD73-положительную опухоль до введения.

[0195] В некоторых аспектах каждый пациент в способах испытывает (i) общую выживаемость в течение более 12 месяцев, (ii) уменьшение размера опухоли на по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40% или приблизительно 50% по сравнению с размером опухоли до введения, или (iii) и то, и другое.

[0196] Способы по настоящему изобретению, в результате введения иммунотерапии, раскрытой в данном документе, могут лечить метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы (PDAC), снижать размер опухоли,

ингибировать рост опухоли, устранять опухоль у пациента, предупреждать рецидив опухоли, индуцировать ремиссию у пациента или обеспечивать любую их комбинацию. В определенных аспектах введение иммунотерапии, раскрытой в данном документе, индуцирует полный ответ. В других аспектах введение иммунотерапии, раскрытой в данном документе, индуцирует частичный ответ.

[0197] В некоторых аспектах CD73-положительная опухоль включает по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90% или 100% клеток, экспрессирующих CD73.

[0198] В некоторых аспектах экспрессию CD73 определяют путем получения результатов анализа, способного определять экспрессию CD73.

[0199] В некоторых аспектах способ по настоящему изобретению изменяет частоту активированных/пролиферирующих и эффекторных Т-клеток. В некоторых аспектах Т-клетки измеряют с помощью анализа на основе проточной цитометрии или иммуногистохимии.

[0200] В некоторых аспектах способ по настоящему изобретению изменяет экспрессию белков или генов биомаркеров, таких как PD-1, PD-L1, CTLA-4, CD8 и IFN- γ .

[0201] Для оценки экспрессии генов или белков (например, CD73) в одном аспекте тестируемый образец ткани получают от пациента, нуждающегося в терапии. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани включает без ограничения любой клинически значимый образец ткани, такой как биоптат опухоли, полученный толстоигольной биопсией образец ткани, тонкоигольный аспират или образец жидкости организма, такой как кровь, плазма, сыворотка, лимфа, асцитическая жидкость, кистозная жидкость или моча. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани берут из первичной опухоли. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани берут из метастаза. В некоторых аспектах тестируемые образцы ткани берут у субъекта в нескольких временных точках, например, до лечения, во время лечения и/или после лечения. В некоторых аспектах образцы ткани для исследования берутся из разных мест у субъекта, например, образец из первичной опухоли и образец из метастаза в отдаленном месте.

[0202] В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой залитый парафином фиксированный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой фиксированный в формалине залитый парафином (FFPE) образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой свежий образец ткани (например, опухоли). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой замороженный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой свежемороженый (FF) образец ткани (например, опухоли). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой клетку, выделенную из жидкости. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани включает циркулирующие опухолевые клетки (CTC). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани включает инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани включает опухоль лимфоциты (TIL). В некоторых аспектах тестируемый образец ткани включает циркулирующие лимфоциты. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой архивный образец ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой архивный образец ткани с известной историей диагноза, лечения и/или исхода. В некоторых аспектах образец представляет собой блок ткани. В некоторых аспектах тестируемый образец ткани представляет собой диспергированные клетки. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1×10^6 клеток или больше. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1×10^5 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 10000 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 1000 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 100 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет от приблизительно 1 клетки до приблизительно 10 клеток. В некоторых аспектах размер образца составляет одну клетку.

[0203] В другом аспекте оценивание экспрессии может быть достигнуто без получения тестируемого образца ткани. В некоторых аспектах выбор подходящего пациента включает (i) необязательно обеспечение тестируемого образца ткани, полученного от пациента с раком ткани, при этом тестируемый образец ткани включает опухоль лимфоциты и/или инфильтрирующие опухоль воспалительные клетки; и (ii) оценивание доли клеток в тестируемом образце ткани, которые экспрессируют представляющий интерес ген/белок, на основании оценки того, что доля клеток в тестируемом образце ткани выше предварительно определенного порогового уровня.

7.5 Популяции пациентов

[0204] В данном документе предусмотрены клинические способы лечения видов рака (например, метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у пациентов-людей с использованием любого способа, раскрытого в данном документе, например, антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента, например, олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, т. е. (например, MEDI9447) или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого в виде единственного средства или необязательно в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами.

[0205] В некоторых аспектах субъектом является человек. В некоторых аспектах субъект-человек является взрослым в возрасте ≥ 18 лет с гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциномой поджелудочной железы. В некоторых аспектах субъект ранее не получал лечение по поводу метастатической PDAC (метастатической PDAC 1L).

[0206] В некоторых аспектах клетки в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, экспрессируют CD73. В некоторых аспектах образец опухоли, полученный от субъекта-человека, имеющего высокую экспрессию CD73. Образцы опухоли от пациентов, которые, как считается, имеют высокую экспрессию CD73, характеризуются баллом P, находящимся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90%. Образцы опухоли от пациентов, которые, как считается, имеют высокую экспрессию CD73, характеризуются баллом P 2+3+, находящимся в диапазоне от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70%.

[0207] В некоторых аспектах от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС.

[0208] В некоторых аспектах от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

[0209] В некоторых аспектах от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 3.

7.6 Исходы

[0210] У пациента, получающего лечение согласно способам, раскрываемым в данном документе, предпочтительно наблюдается улучшение по меньшей мере одного признака рака. В некоторых аспектах улучшение измеряют путем оценки уровней в плазме и сыворотке растворимых факторов, таких как растворимый CD73 и ферментативная

активность растворимого CD73. В некоторых аспектах улучшение измеряют путем оценивания иммунных медиаторов противоопухолевого иммунного ответа, измерение которых может быть использовано для изучения их ассоциации с лечением и клиническим исходом. В некоторых аспектах улучшение измеряют путем исследования прогностических маркеров PDAC, таких как экспрессия CD73, статус микросателлитной стабильности (MSS) и мутационное бремя опухоли, на предмет ассоциации с ответом на болезнь. В некоторых аспектах ответ опухоли на введение антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента может быть определен по результатам оценок опухоли исследователем и определен в соответствии с рекомендациями RECIST v1.1. Дополнительные измерения опухоли могут быть выполнены по усмотрению исследователя или в соответствии с институциональной практикой.

[0211] В некоторых аспектах улучшение измеряют путем оценивания образцов опухоли на предмет мутационного бремени. В некоторых аспектах улучшение измеряют уровнем экспрессии белка CD73. В некоторых аспектах улучшение измеряют путем оценивания иммуносупрессивного биомаркера PD-L1 белка. В некоторых аспектах улучшение измеряют путем оценивания иммунных маркеров, которые могут включать без ограничения PD-1, CD3, CD4, CD8, Forkhead box P3 и гранзима В путем анализа ИHC для оценки экспрессии на исходном уровне в PDAC 1L и 2L.

[0212] Экспрессию CD73 определяют в лаборатории Коллегии американских патологов (CAP)/Поправок к программам усовершенствования клинических лабораторных исследований (CLIA) с помощью валидированного, полностью автоматизированного анализа ИHC.

[0213] В некоторых аспектах первичной конечной точкой эффективности является OR, который определяют как лучший общий ответ, подтвержденный полный ответ (CR) или подтвержденный частичный ответ (PR) согласно RECIST версии 1.1. Лучший общий ответ определяют как лучший ответ (в порядке CR (полный ответ), PR, (стабильное заболевание) SD, прогрессирующее заболевание (PD) и NE (не поддается оценке) среди всех общих ответов, зарегистрированных с начала лечения до объективного подтверждения PD или последней оценки заболевания при отсутствии PD до начала последующей противораковой терапии или окончания исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Наилучший общий ответ CR или PR должен быть подтвержден, что означает, что ответ CR/PR зарегистрирован во время визита и подтвержден повторной визуализацией не менее чем через 28 дней (4 недели) после визита, во время которого впервые наблюдался ответ, при отсутствии признаков прогрессирования между первоначальным визитом и визитом, подтверждающим CR/PR. Частота объективного

ответа (ORR) может быть оценена по доле OR, а ее 95% доверительный интервал (CI) оценивают с помощью точного биномиального распределения. Сравнение групп по ORR осуществляют с помощью теста Кохрана-Мантеля-Хензеля.

[0214] В другом аспекте у пациента, прошедшего лечение, наблюдается уменьшение размеров опухоли и/или снижение скорости роста, т. е. подавление роста опухоли. В некоторых аспектах нежелательная клеточная пролиферация уменьшается или ингибируется. В некоторых аспектах может произойти одно или несколько из следующих: количество раковых клеток может быть уменьшено; размер опухоли может быть уменьшен; инфильтрация раковых клеток в периферические органы может быть ингибирована, заторможена, замедлена или остановлена; метастазирование опухоли может быть замедлено или ингибировано; рост опухоли может быть ингибирован; рецидив опухоли может быть предупрежден или отложен; один или несколько симптомов, ассоциированных с раком, могут быть облегчены в определенной степени.

[0215] В других аспектах введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии с любым способом, представленных в данном документе, дает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера опухоли, уменьшения количества метастатических очагов, появляющихся со временем, полной ремиссии, частичной ремиссии или стабильного заболевания.

[0216] В некоторых аспектах для определения ответа опухоли на введение антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии с любым из представленных в данном документе способов можно использовать одну или несколько оценок опухоли. Оценки опухоли могут включать следующие оценивания: сканирование поперечной визуализацией с использованием СТ или магнитно-резонансной томографией (MRI) грудной клетки, брюшной полости, таза и головного мозга. Сканирование СТ или MRI грудной клетки, брюшной полости и таза будет проводиться при каждой оценке заболевания у всех субъектов. Кроме того, сканирование СТ или MRI головного мозга будет проводиться во время скрининга для всех субъектов с клиническими опасениями по поводу метастазиса в головной мозг. Субъекты с метастазами в головной мозг при скрининге или субъекты, у которых развиваются неврологические или другие клинические симптомы, требующие визуализации, также должны проходить визуализацию головного мозга при каждой оценке заболевания. Предпочтительным способом оценки заболевания является СТ с контрастированием; если СТ с контрастированием противопоказана, предпочтительнее СТ без контрастирования, а не MRI. Предпочтительным способом визуализации ЦНС

является MRI; если проводится сканирование СТ, необходима СТ с контрастом. Тот же способ предпочтителен для всех последующих оценок опухоли.

[0217] В некоторых аспектах образец представляет собой фиксированный в формалине залитый парафином (FFPE) образец. В некоторых аспектах образец представляет собой свежий образец. Образцы опухоли (например, биоптаты) могут быть использованы для идентификации прогностических и/или фармакодинамических биомаркеров, ассоциированных с иммунным и опухолевым микроокружением. Такие биомаркеры могут быть определены с помощью анализов, включая ИНС, анализ опухолевых мутаций, анализ РНК и протеомные анализы. В определенных аспектах экспрессию опухолевых биомаркеров выявляют с помощью RT-PCR, гибридизации *in situ*, защиты от РНКазы, анализа на основе RT-PCR, иммуногистохимии, иммуносорбентного анализа, связанного с ферментом, визуализации *in vivo* или проточной цитометрии. В некоторых аспектах экспрессию опухолевых биомаркеров выявляют с помощью анализа иммуногистохимии (ИНС) CD73, описанного в других разделах данного документа.

7.7 Фармацевтические композиции

[0218] Фармацевтические композиции, подходящие для введения пациентам-людям, обычно составляют для парентерального введения, например, в жидком носителе, или подходят для восстановления в жидкие раствор или суспензию для внутривенного введения.

[0219] В целом, такие композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемый” означает одобренный государственным регулирующим органом или включенный в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения у животных, в частности, у людей. Термин “носитель” относится к разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу или среде-носителю, с которыми вводят соединение. Такие фармацевтические носители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода и масла, в том числе нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло, глицерин полиэтиленгликоль рицинолеат и т. п. Вода или водный солевой раствор, водные растворы декстрозы и глицерина могут быть использованы в качестве носителей, в частности, для инъекционных растворов. Жидкие композиции для парентерального введения могут быть составлены для введения путем инъекции или непрерывной инфузии. Пути введения путем инъекции или инфузии включают внутривенный, внутрибрюшинный, внутримышечный, интратекальный и подкожный.

[0220] Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения.

8. ПРИМЕРЫ

[0221] Пример в данном разделе (т. е. в разделе б) предлагается в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения.

8.1 Пример 1. Лечение олеклумабом с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии у субъектов с метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы

[0222] Данное исследование представляет собой фазу 1b/2 многоцентрового открытого исследования с увеличением дозы и расширением когорты установленной дозы для оценки безопасности, предварительной противоопухолевой активности, иммуногенности и РК олеклумаба с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии, назначаемым субъектам с PDAC. В когорту А были включены субъекты с ранее не поддающейся лечению метастатической PDAC (метастатической PDAC 1L). (фиг. 1). Исследование включает 2 части: увеличение дозы (часть 1) и расширение когорты установленной дозы (часть 2). Целевой популяцией для исследования являются субъекты в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциномы поджелудочной железы. В когорту А включали субъектов с ранее не поддающейся лечению метастатической PDAC (метастатической PDAC 1L).

ГРУППЫ И РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0223] В это исследование включали приблизительно 339 субъектов: приблизительно 24 субъекта в часть 1 (увеличение дозы) и приблизительно 315 субъектов в часть 2 (расширение когорты установленной дозы). Все субъекты в обеих когортах получали лечение до прогрессирования заболевания (и до тех пор, пока критерии лечения в условиях прогрессирующего заболевания не были выполнены), непереносимой токсичности, отзыва информированного согласия субъекта или выполнения другого критерия прекращения лечения.

Часть 1 (увеличение дозы)

[0224] До приблизительно 24 субъектов включали в часть 1 (увеличение дозы) (фиг. 2А). От 9 до приблизительно 12 субъектов с метастатической PDAC 1L включали в когорту А. От 9 до приблизительно 12 субъектов с метастатической PDAC 2L включали в когорту В. Один уровень дозы для дурвалумаба и средства химиотерапии (гемцитабин/наб-паклитаксел для когорты А; mFOLFOX для когорты В) использовали в комбинации с олеклумабом, как подробно описано ниже.

- Олеклумаб в одном из 3 уровней дозы.

- Уровень дозы -1 (3-6 субъектов). 750 мг IV каждые 2 недели (Q2W) 4 дозами, затем каждые 4 недели (Q4W); если MTD была превышена на уровне начальной дозы (уровне дозы 1).
- Уровень дозы 1 (3-6 субъектов): 1500 мг IV Q2W 4 дозами, затем Q4W (уровень начальной дозы).
 - Уровень дозы 2 (6 субъектов). 3000 мг IV Q2W 4 дозами, затем Q4W (уровень самой высокой запланированной дозы).
- Дурвалумаб 1500 мг IV Q4W.
- Когорта А Гемцитабин, 1000 мг/м², IV и наб-паклитаксел, 125 мг/м², IV в дни 1, 8 и 15, а затем повторяли по графику Q4W.
- Когорта В. mFOLFOX в дни 1 и 15, а затем повторяли по графику Q4W: оксалиплатин 85 мг/м² IV; лейковорин 400 мг/м² IV; 5-FU 400 мг/м² IV болюсом с последующим введением 5-FU 2400 мг/м² путем непрерывной IV инфузии в течение от 46 до 48 часов.

Часть 2 (расширение когорты установленной дозы)

[0225] В часть 2 (расширение когорты установленной дозы) включали до приблизительно 315 субъектов, из них до приблизительно 210 субъектов в когорту А. Субъектов стратифицировали по уровню экспрессии CD73 и рандомизировали 1:1:1 в одну из 3 групп лечения в каждой когорте (приблизительно 70 субъектов на группу лечения в когорте А). Уровень экспрессии определяли следующим образом. Высокий уровень CD73 = образцы опухоли, в которых экспрессия CD73 характеризовалась интенсивностью 2+ или 3+ в $\geq 50\%$ опухолевых клеток. Низкий уровень CD73 = образцы опухоли, в которых экспрессия CD73 отсутствовала в опухолевых клетках или характеризовалась интенсивностью 2+ или 3+ в $< 50\%$ опухолевых клеток. Уровень дозы олеклумаба определяли во время части 1 (увеличение дозы). Доза и режимы лечения для дурвалумаба и средства химиотерапии являлись такими же, как и при увеличении дозы. Группы лечения для когорты А и когорты В подробно описаны ниже и на **фиг. 2В и 2С**.

Когорта А

Группа А1

- Гемцитабин 1000 мг/м² IV и наб-паклитаксел 125 мг/м² IV в дни 1, 8 и 15, а затем повторяли по графику Q4W

Группа А2

- Олеклумаб IV Q2W 4 дозами, затем Q4W и

- гемцитабин, 1000 мг/м², IV и наб-паклитаксел, 125 мг/м², IV в дни 1, 8 и 15 и затем повторяли по графику Q4W.

Группа АЗ

- Олеклумаб IV Q2W 4 дозами, затем Q4W и
- дурвалумаб 1500 мг IV Q4W, и
- гемцитабин 1000 мг/м² IV и наб-паклитаксел 125 мг/м² IV в дни 1, 8 и 15, а затем повторяли по графику Q4W.

Когорта В

- Группа В1 (35 субъектов): mFOLFOX,
- группа В2 (35 субъектов): олеклумаб и mFOLFOX, и
- группа В3 (35 субъектов): олеклумаб, дурвалумаб и mFOLFOX.

Эффективность

[0226] Анализы эффективности противоопухолевой активности основан на популяции с назначенным лечением (ИТТ) (определяемой как все субъекты, рандомизированные и получившие любое количество исследуемого продукта, проанализированные в соответствии с рандомизированным назначением лечения). Показатели OR и DC на основании RECIST v1.1 суммировали с 95% доверительным интервалом на основе точного биномиального распределения. Конечные точки времени до наступления явления (DoR, PFS и OS) анализировали с использованием способа Каплана-Мейера.

Иммуногенность и фармакокинетические параметры

[0227] Оценивали только тех субъектов, которые получали по меньшей мере 1 дозу олеклумаба и/или дурвалумаба и предоставили по меньшей мере 1 образец после лечения.

[0228] Для каждой когорты оценивали иммуногенный потенциал комбинаций путем суммирования количества и процента субъектов, у которых развиваются выявляемые антитела к лекарственному средству (ADA). Индивидуальные концентрации олеклумаба и дурвалумаба представлены в таблицах по когортам доз вместе с описательной статистикой. Выполняли некомпартментальный анализ РК данных по каждой когорте доз с запланированным сбором РК образцов, если позволяли данные. Соответствующая описательная статистика некомпартментальных РК параметров может включать площадь под кривой зависимости концентрации от времени, максимальную наблюдаемую концентрацию (C_{max}), время достижения C_{max}, клиренс, объем распределения и конечный период полужизни.

[0229] Фармакодинамические параметры олеклумаба оценивали по изменениям экспрессии генов в цельной крови и растворимых факторов, включая без ограничения растворимый CD73, цитокины и ctDNA, представлены в таблицах по когортам. Использовали описательную статистику для описания изменений, специфических по субъекту и когорте. Ткани, полученные в рамках процедуры скрининга, и необязательные биоптаты, полученные в конце лечения, оценивали на предмет экспрессии CD73 с помощью ИНС. В зависимости от наличия ткани оценивали панель дополнительных иммунорелевантных маркеров, экспрессируемых на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах или на опухолевых клетках. Использовали и другие подходы на основе тканей, включая способы экспрессии генов (например, для выявления без ограничения сигнальных генов интерферона-гамма [IFN- γ], таких как CXCL9, CXCL10 и только IFN- γ) и/или методики выявления соматических мутаций.

ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичные цели и конечные точки.

Часть 1 (увеличение дозы)

- Оценка безопасности и переносимости олеклумаба плюс дурвалумаба в комбинации со средством химиотерапии, вводимыми субъектам с метастатической PDAC.
- Ограничивающие дозу токсичности (DLT), частота нежелательных явлений (AE) и серьезных нежелательных явлений (SAE), а также клинически значимые изменения клинических лабораторных параметров, жизненных показателей и результатов электрокардиограммы (ECG) по сравнению с исходным уровнем.

Часть 2 (расширение когорты установленной дозы)

- Оценка предварительной противоопухолевой активности олеклумаба с дурвалумабом или без него в комбинации с гемцитабином и наб-паклитакселом по сравнению с гемцитабином и наб-паклитакселом, вводимыми субъектам с метастатической PDAC первой линии (1L).
- Объективный ответ (OR) в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1 (v1.1).
- Оценка предварительной противоопухолевой активности олеклумаба с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии у субъектов с OR метастатической PDAC второй линии (2L) согласно RECIST v1.1.

Вторичные цели и конечные точки.

Часть 1 (увеличение дозы)

- Оценка предварительной противоопухолевой активности олеклумаба плюс дурвалумаб в комбинации с гемцитабином и наб-паклитакселом, вводимым субъектам с OR метастатической PDAC 1L и контролем заболевания (DC) согласно RECIST v1.1.

Часть 2 (расширение когорты установленной дозы)

- Оценка безопасности и переносимости олеклумаба с дурвалумабом и без него в комбинации со средством химиотерапии, вводимыми субъектам с метастатической PDAC.
- Частота возникновения АЕ и SAE и клинически значимые изменения клинических лабораторных параметров, жизненных показателей и результатов ECG по сравнению с исходным уровнем.
- Оценка предварительной противоопухолевой активности олеклумаба с дурвалумабом или без него в комбинации с гемцитабином и наб-паклитакселом по сравнению с гемцитабином и наб-паклитакселом, вводимыми субъектам с метастатической PDAC 1L.
 - Общая выживаемость (OS); выживаемость без прогрессирования (PFS), длительность ответа (DoR) и DC согласно RECIST v1.1.
- Оценка предварительной противоопухолевой активности олеклумаба с дурвалумабом или без него в комбинации со средством химиотерапии по сравнению с химиотерапией отдельно в популяции, определенной по экспрессии CD73.
 - OS; OR и PFS согласно RECIST v1.1 по экспрессии CD73 на исходном уровне.

Часть 1 (увеличение дозы) и часть 2 (расширение когорты установленной дозы)

- Оценка иммуногенности олеклумаба и дурвалумаба в комбинации со средством химиотерапии, вводимыми субъектам с метастатической PDAC.
- Развитие выявляемых антител к лекарственным средствам (ADA) после олеклумаба и дурвалумаба.
- Определение фармакокинетического (PK) профиля олеклумаба и дурвалумаба в комбинации со средством химиотерапии, вводимых субъектам с метастатической PDAC.
- Краткое описание PK для олеклумаба, дурвалумаба и выбранных химиотерапевтических средств и/или их метаболитов.

Ограничивающая дозу токсичность (DLT)

[0230] DLT оценивали в ходе части 1 (увеличение дозы). Период оценивания DLT длился с момента получения первой дозы всех исследуемых видов лечения до дня 28. Субъекты, которые не завершили период оценивания DLT или не получили все запланированные дозы олеклумаба, дурвалумаба или средства химиотерапии в течение этого времени по причинам, отличным от DLT, считаются неоцениваемыми для оценки DLT и заменяются другим субъектом на том же уровне дозы, но все равно будут учитываться при рассмотрении токсичности этой когорты. Классификацию DLT проводили согласно Общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE, версия 4.03). Под DLT понимали любую токсичность 3 степени или выше или любое из перечисленных ниже событий, произошедших в период оценивания DLT. Токсичность, которая четко и непосредственно связана с основным заболеванием, только химиотерапией или другой этиологией, не будет считаться DLT. DLT будут считать следующие.

Опосредованные иммунитетом неблагоприятные события (imAE)

- Любые imAE 4 степени (за исключением бессимптомного повышения уровня липазы и/или амилазы).
- Любой колит ≥ 3 степени.
- Любая тошнота, рвота или диарея ≥ 3 степени, которая не проходит до 2 степени или менее в течение 3 дней после начала максимальной поддерживающей терапии.
- Любой пневмонит или ILD ≥ 3 степени.
- Любой пневмонит или ILD 2 степени, симптоматика которого не проходит в течение 7 дней после начала максимальной поддерживающей терапии.

Анемия

- Анемия 4 степени любой продолжительности
- Анемия 3 степени, если она связана с клиническими последствиями или требует переливания > 2 единиц эритроцитов.

Тромбоцитопения

- Тромбоцитопения 4 степени ≥ 7 дней.
- Тромбоцитопения 3 или 4 степени, независимо от продолжительности, ассоциированная с кровотечением 3 степени или выше.

Нейтропения и/или фебрильная нейтропения

- Фебрильная нейтропения 4 степени любой продолжительности.

- Фебрильная нейтропения 3 степени продолжительностью ≥ 5 дней при получении максимальной поддерживающей терапии.
- Нейтропения 4 степени продолжительностью > 7 дней.

Функциональные тесты печени

- Изолированное повышение печеночных трансаминаз 3 степени или изолированное повышение общего билирубина 3 степени, которое не снижается до 1 степени или менее в течение 14 дней после начала заболевания при оптимальном медицинском контроле, включающем системные кортикостероиды.
- Изолированное повышение печеночных трансаминаз 4 степени или TBL независимо от продолжительности.
- Любое повышение AST или ALT $> 3 \times$ верхняя граница нормы (ULN) и одновременное повышение TBL $> 2 \times$ ULN (закон Хая) без признаков холестаза или альтернативных объяснений (например, вирусного гепатита, прогрессирования заболевания в печени).

Или любая другая токсичность, которая превышает исходную, является клинически значимой и/или неприемлемой и оценивается DEC как DLT.

DLT исключает следующее.

- Эндокринное нарушение 3 степени (недостаточность щитовидной железы, гипофиза и/или надпочечников), которое контролируют с помощью системной кортикостероидной терапии и/или заместительной гормональной терапии или без таковых.
- Воспалительная реакция 3 степени, связанная с местным противоопухолевым ответом (например, воспалительная реакция на участках метастатического заболевания, лимфатических узлах и т. д.), которая разрешилась до 1 степени или менее в течение 30 дней.
- Сопутствующие витилиго или алопеция любой степени AE.
- Изолированные лабораторные изменения любой степени без клинических последствий или клинического значения,

которые не определяются как приведенные выше DLT.

Иммуноопосредованные AE определяют как AE иммунной природы (т. е. воспалительные) при отсутствии четкой альтернативной этиологии. При отсутствии клинической аномалии будут проводить повторное лабораторное тестирование для подтверждения значимых лабораторных результатов до определения их как DLT.

Критерии включения

1. Возраст ≥ 18 лет на момент скрининга или возраст согласия в соответствии с законодательством.
2. Письменное информированное согласие и любое разрешение, требуемое на местном уровне (например, о конфиденциальности данных), полученное от субъекта до проведения любых процедур, связанных с протоколом, включая скрининговые оценивания.
3. Индекс общего состояния согласно восточной объединенной онкологической группе (ECOG) 0 или 1.
4. Масса ≥ 35 кг.
5. Субъекты с диагнозом гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциномы поджелудочной железы.

Для когорты А: Субъекты не должны получать системную терапию по поводу метастатической аденокарциномы поджелудочной железы. Если субъекты получали предшествующую неоадьювантную или адьювантную химиотерапию и прогрессировали в течение 6 месяцев после последней дозы, то это должно рассматриваться как предшествующая линия системной терапии.

6. Субъекты должны иметь по меньшей мере 1 измеримый очаг согласно RECIST версии 1.1.
 - (a) Ранее облученный очаг может считаться целевым очагом, если очаг хорошо выражен, поддается измерению согласно RECIST и явно прогрессирует.
 - (b) Субъекты должны иметь нецелевой очаг, который может быть подвергнут биопсии с приемлемым риском (если биопсия необходима для включения), по мнению исследователя, или если никакой другой очаг не подходит для биопсии, то используемый для биопсии целевой очаг согласно RECIST должен иметь наибольший диаметр ≥ 2 см.
7. Все субъекты должны дать согласие на предоставление архивных образцов опухоли (толстоигольные биопсии или более крупная резекция, без образцов тонкоигольной аспирации) для корреляционных исследований биомаркеров и тестирования экспрессии CD73 для стратификации, если опухолевая ткань доступна. Если архивные образцы (давностью ≤ 12 месяцев) недоступны, субъекты должны дать согласие на проведение свежей биопсии.
8. Адекватная функция органов и костного мозга, как определено в таблице 5 (4.1.2-1).

Критерии исключения

1. Получение любой традиционной или исследуемой противораковой терапии в течение 21 дня или паллиативной лучевой терапии в течение 14 дней до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования.
2. Предшествующее получение любой опосредованной иммунитетом терапии, включая без ограничения другие антитела к CTLA-4, к PD-1, к PD-L1 и средства, нацеленные на CD73, CD39 или аденозиновые рецепторы, за исключением терапевтических противораковых вакцин.
3. Одновременное участие в другом терапевтическом клиническом исследовании. Допускается участие в наблюдательных исследованиях.
4. Любая токсичность (за исключением алопеции) от предшествующей стандартной терапии, которая не была полностью устранена до исходного уровня на момент получения согласия. Субъекты с токсичностями 1 или 2 степени согласно NCI CTCAE версии 4.03, что считаются стабильными или необратимыми, могут быть включены в каждом конкретном случае после предварительной консультации и согласования с медицинским наблюдателем.
5. Субъекты с венозным тромбозом в анамнезе в течение последних 3 месяцев до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования. ПРИМЕЧАНИЕ. Субъекты с тромбозом, вызванным механической обструкцией опухолью, который был обнаружен случайно, протекает бессимптомно и не требует терапии, могут быть включены по усмотрению исследователя и должны находиться под тщательным наблюдением.
6. Субъекты с предшествующими инфарктом миокарда, транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе в течение последних 3 месяцев до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования.
7. Активные или ранее документированные аутоиммунные нарушения в течение последних 3 лет до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования. Исключением из этого критерия являются следующие случаи:
 - (a) субъекты с витилиго или алопецией;
 - (b) субъекты с гипотиреозом (например, после синдрома Хашимото), стабильно получающие заместительную гормональную терапию, или псориазом, не требующим системного лечения;
 - (c) любое хроническое состояние кожи, не требующее системной терапии;
 - (d) субъекты с целиакией, контролируемой только диетой.

8. Субъекты с подтвержденным вирусом иммунодефицита человека (даже если вирусная нагрузка не выявлена), хроническим или активным гепатитом В или С, или активным гепатитом А.
9. Первичный иммунодефицит, трансплантация солидных органов или активный туберкулез в анамнезе. В условиях, когда имеются клинические или рентгенографические признаки туберкулеза, активное заболевание должно быть исключено до включения.
10. Другие инвазивные злокачественные опухоли в течение 2 лет. Неинвазивные злокачественные опухоли (т. е. карцинома шейки матки *in situ*, рак предстательной железы *in situ*, немеланоматозная карцинома кожи, протоковая карцинома *in situ* молочной железы, которая была вылечена хирургическим путем) исключены из этого определения.
11. Известная аллергия или повышенная чувствительность к составам исследуемого продукта.
12. Неконтролируемые текущие заболевания, включая без ограничения текущие или активные инфекцию, требующую антибиотической терапии, неконтролируемую гипертонию, геморрагический диатез или психиатрические заболевания/социальные ситуации, которые могут ограничить соблюдение требований исследования, существенно повысить риск возникновения АЕ или поставить под угрозу способность субъекта дать письменное информированное согласие.
13. Любой анамнез лептоменингеального заболевания или компрессии пуловины.
14. Нелеченное метастатическое заболевание ЦНС. Примечание. Субъекты, ранее получавшие лечение от метастазов в ЦНС, которые рентгенографически и неврологически стабильны в течение по меньшей мере 28 дней и не нуждаются в кортикостероидах (в любой дозе) для симптоматического контроля ЦНС в течение по меньшей мере 14 дней до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования, будут допущены к участию.
15. Текущее или предыдущее применение иммуносупрессивного медикамента в течение 14 дней до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования. Исключением из этого критерия являются следующие случаи:
 - (a) интраназальные, местные, ингаляционные кортикостероиды или местные инъекции стероидов (например, внутрисуставная инъекция);
 - (b) системные кортикостероиды в физиологических дозах, не превышающих 10 мг/день преднизона или его эквивалента;

(с) стероиды в качестве премедикации при реакциях гиперчувствительности (например, премедикация при компьютерной томографии [СТ]).

16. Получение живой ослабленной вакцины в течение 28 дней до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования (примечание: субъекты, если они включены, не должны получать живую вакцину во время исследования и в течение 180 дней после получения последней дозы лечения в рамках исследования). Вакцинация инактивированной вакциной допускается в любое время.

17. Крупное хирургическое вмешательство (по определению исследователя) в течение 28 дней до запланированной первой дозы лечения в рамках исследования или не закончившееся восстановление после предыдущего хирургического вмешательства. Местные процедуры (например, установка системного порта, толстоигольная биопсия, биопсия предстательной железы) допускаются, если они завершены за по меньшей мере 24 часа до введения первой дозы лечения в рамках исследования.

18. Женщины, которые беременны, кормят грудью или собираются забеременеть во время участия в исследовании.

19. Субъекты, которые находятся в принудительном заключении или не могут добровольно дать согласие или не в состоянии соблюдать процедуры протокола.

20. Любое состояние, которое, по мнению исследователя, может помешать безопасному введению или оценке исследуемых продуктов или интерпретации безопасности субъекта или результатов исследования.

21. Известная аллергия или повышенная чувствительность к гемцитабину, набопаклитакселу, оксалиплатину, лейковорину или 5-FU.

8.2 Пример 2. Иммуногистохимический анализ и критерии определения балла CD73

[0231] Экспрессию CD73 в образцах опухоли оценивали с помощью иммуногистохимии. Вкратце, после депарафинизации в ксилоле и регидратации посредством градуированную серию спирта использовали Target Retrieval Solution, pH 6 (Dako, № по каталогу K8005) для извлечения антигенов/эпитопов CD73 в Dako PT Link при 97°C в течение 20 минут. Первичное антитело (Abcam/№ ab124725 (клон EPR6115)) и все необходимые антитела изотипического контроля получали заново для каждого цикла с использованием Antibody Diluent (Dako, № по каталогу S0809). Для распознавания мишени CD73 в FFPE срезах использовали реагенты для амплификации/выявления сигнала из набора Dako Rabbit Envision+ (№ по каталогу K4011). Все образцы окрашивали с использованием гематоксилина (Dako, № по каталогу S3301). Хранение и обращение со всеми коммерческими реагентами осуществляли в соответствии с инструкциями

производителей. Протокол ИHC CD73 в центре тестирования CAP/CLIA автоматизировали с помощью Dako Autostainer Link48.

[0232] В ходе исследования применяли два способа определения балла. В обоих способах использовали прямое оценивание процента опухолевых клеток, окрашенных со значениями интенсивности 0, 1, 2 и 3, при этом 0 означает отсутствие окрашивания, а 3 означает сильное окрашивание.

[0233] Учитывали только окрашивание мембраны опухоли. Люминальное окрашивание характеризовали баллом как представление группы клеток, в которой находился проток. Для первого способа определения балла H долю опухолевых клеток, окрашивающихся с определенной интенсивностью, умножали на коэффициент интенсивности, и каждый продукт при четырех уровнях интенсивности суммировали.

$$\text{Балл } H = [(\% \text{ с } < 1) * 0] + [(\% \text{ с } 1) * 1] + [(\% \text{ с } 2) * 2] + [(\% \text{ с } 3) * 3].$$

[0234] Вторым используемым способом определения балла являлось определение балла P .

[0235] Патологи подсчитывали интенсивность окрашивания на CD73 клеточной поверхности при интенсивностях 0, 1, 2 и 3. Учитывали процент клеток, окрашенных с 1, 2 и 3, и процент клеток, окрашенных с 2 и 3, в каждом образце. Экспрессию CD73 оценивали с помощью одного из двух разных баллов P : (1) балл P и (2) балл P 2+3+. Уравнения для каждой балла приведены ниже.

[0236] Балл $P = (\% \text{ с } 1) + (\% \text{ с } 2) + (\% \text{ с } 3)$. Балл P является суммой процента опухолевых клеток, окрашенных со значениями интенсивности 1, 2 или 3.

[0237] Балл P 2+3+ = $(\% \text{ с } 2) + (\% \text{ с } 3)$. Балл P 2+3+ является суммой процента опухолевых клеток, окрашенных со значениями интенсивности 2 или 3.

[0238] Образцы опухолей от пациентов, которые, как считается, имеют высокую экспрессию CD73, характеризовались порогом балла P приблизительно 70%.

[0239] Образцы опухолей от пациентов, которые, как считается, имеют высокую экспрессию CD73, характеризовались порогом балла P 2+3+ по меньшей мере приблизительно 50%.

[0240] Пациентов стратифицировали по баллу P 2+3+ для CD73 и рандомизировали 1:1:1 в одну из 3 групп лечения.

8.3 Пример 3. Результаты исследования фазы 1b/2

[0241] Медиана общей выживаемости в месяцах (mOS) при стандартном лечении (только химиотерапия) для пациентов с высоким уровнем CD73 составляет 7,9 месяца. Это хуже, чем 10,6-месячная mOS у всех пациентов, что предполагает, что высокий уровень

CD73 является плохим прогностическим маркером. Медиана общей выживаемости при применении олеклумаба, дурвалумаба и средства химиотерапии составляет 12,1 месяца.

[0242] Как отмечалось выше, в этом исследовании фазы 1b/2 пациентов стратифицировали по баллу P 2+3+ CD73, при этом пациенты с $\geq 50\%$ опухолевых клеток, характеризующихся баллом P 2+3+, составляли группу с высоким уровнем, а с $< 50\%$ опухолевых клеток, характеризующихся баллом P 2+3+, составляли группу с низким уровнем, и рандомизировали 1:1:1 в одну из 3 групп лечения на когорту.

[0243] Подгруппа с высоким уровнем экспрессии CD73 была ассоциирована с более низким ответом на средство химиотерапии (гемцитабин/абраксан (наб-паклитаксел)). Однако добавление олеклумаба +/- дурвалумаба к средству химиотерапии (гемцитабин/наб-паклитаксел) показало увеличение общей частоты ответа в подгруппе с высоким уровнем CD73. Подгруппа с высоким уровнем экспрессии CD73 была ассоциирована с более короткой выживаемостью без прогрессирования, чем подгруппа с низким уровнем CD73, независимо от добавления олеклумаба +/- дурвалумаба к средству химиотерапии (гемцитабин/наб-паклитаксел). (Таблица 3 и **фиг. 3 и 4.**)

Таблица 3. Обогащение ответа в популяции с высоким уровнем CD73 как минимум через 16 недель последующего наблюдения

	Низкий уровень CD73			Высокий уровень CD73 ($\geq 50\%$ TC, 2+3+)		
	Группа A1 N = 7	Группа A2 N = 10	Группа A3 N = 8	Группа A1 N = 19	Группа A2 N = 25	Группа A3 N = 22
ORR, n (%)	3 (42,9%)	1 (10,0%)	4 (50,0%)	2 (10,5%)	6 (24,0%)	6 (27,3%)
CR	0	0	0	0	0	0
PR	3 (42,9%)	1 (10,0%)	4 (50,0%)	2 (10,5%)	6 (25,0%)	6 (27,3%)
SD	4 (57,1%)	9 (90,0%)	4 (50,0%)	12 (63,2%)	12 (50,0%)	11 (50,0%)
Неподтвержденный PR	2 (28,6%)	3 (30,0%)	0	2 (10,5%)	2 (8,3%)	3 (13,6%)
PD	0	0	0	5 (26,3%)	3 (12,5%)	5 (22,7%)
NE	0	0	0	0	4 (16,0%)	0
CR + PR (подтвержд. + неподтвержд.)	5 (71,4%)	4 (40,0%)	4 (50,0%)	4 (21,1%)	8 (32,0%)	9 (40,9%)

ORR = частота объективного ответа

CR = полный ответ

PR = частичный ответ

SD = стабильное заболевание

PD = прогрессирующее заболевание

NE = не поддающиеся оценке

[0244] Как показано, общая частота ответа была выше в группе пациентов с высоким уровнем CD73 как минимум через 16 недель последующего наблюдения в группе А3 по сравнению с группой А1. CR и PR были очевидны у пациентов с высоким уровнем CD73 в следующих процентных соотношениях: 21,1% (группа А1), 32,0% (группа А2) и 40,9% (группа А3). Это демонстрирует, что лечение пациентов с высоким уровнем CD73 олеклумабом и дурвалумабом в дополнение к средству химиотерапии (гемцитабин/наб-паклитаксел) может привести к лучшей частоте ответа по сравнению с только химиотерапией.

[0245] Этот пример демонстрирует, что добавление олеклумаба + дурвалумаб к гемцитабину/наб-паклитакселу привело к повышению общей выживаемости в группе пациентов с высоким уровнем CD73, как показано на фиг. 6В.

[0246] Подтверждающие данные, показывающие, что добавление олеклумаба +/- дурвалумаб к средству химиотерапии (гемцитабин/наб-паклитаксел) привело к увеличению общей частоты ответа в подгруппе с высоким уровнем CD73, и что подгруппа с высоким уровнем экспрессии CD73 была ассоциирована с более короткой выживаемостью без прогрессирования, чем подгруппа с низким уровнем CD73, независимо от добавления олеклумаба +/- дурвалумаб к средству химиотерапии (гемцитабин/наб-паклитаксел), представлены на фиг. 5А, 5В, 6А, 6В, 7А, 7В и в таблице 4.

Таблица 4. Обогащение ответа в популяции с высоким уровнем CD73 как минимум через 10 месяцев последующего наблюдения

	Низкий уровень CD73			Высокий уровень CD73 (≥ 50% TC, 2+3+)		
	Группа А1 N = 7	Группа А2 N = 10	Группа А3 N = 8	Группа А1 N = 19	Группа А2 N = 25	Группа А3 N = 22
ORR, n (%) [95% CI]	4 (57,1%)	2 (20,0%)	4 (50,0%)	2 (10,5%) [6,1%, 45,6%]	6 (24,0%) [14,9%, 53,5%]	7 (31,8%) [24,4%, 67,8%]
CR	0	0	0	0	0	0
PR	4 (57,1%)	2 (20,0%)	4 (50,0%)	2 (10,5%)	6 (24,0%)	7 (31,8%)
SD	3 (42,9%)	8 (80,0%)	4 (50,0%)	12 (63,2%)	12 (48,0%)	10 (45,5%)
Неподтвержденный PR	1 (14,3%)	3 (30,0%)	0	2 (10,5%)	2 (8,0%)	3 (13,6%)
PD	0	0	0	5 (26,3%)	3 (12,0%)	5 (22,7%)
NE	0	0	0	0	4 (16,0%)	0
CR + PR (подтвержд. + неподтвержд.)	5 (71,4%)	5 (50,0%)	4 (50,0%)	4 (21,1%)	8 (32,0%)	10 (45,5%)

DoR, мес.	NA	NA	NA	6,4 (5,5, 7,2)	NA (2,2, NA)	7,5 (1,9, 7,5)
------------------	----	----	----	-------------------	-----------------	-------------------

ORR = частота объективного ответа

CR = полный ответ

PR = частичный ответ

SD = стабильное заболевание

PD = прогрессирующее заболевание

NE = не поддающиеся оценке

DoR = длительность ответа

[0247] Объем настоящего изобретения не должен ограничиваться описанными в данном документе аспектами. В действительности различные модификации настоящего изобретения в дополнение к описанным станут очевидными специалистам в данной области из предшествующего описания и сопутствующих фигур. Предполагается, что такие модификации находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

[0248] Все литературные источники (например, публикации, или патенты, или заявки на патент), цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный литературный источник (например, публикация, или патент, или заявка на патент) был конкретно и отдельно указан как включенный посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения метастатической протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где образец опухоли, полученный от субъекта, экспрессирует CD73.

2. Способ ингибирования роста опухоли PDAC у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 750 мг до приблизительно 3000 мг антитела к CD73 или его антигенсвязывающего фрагмента и средства химиотерапии, где образец опухоли, полученный от субъекта, экспрессирует CD73.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент включает олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг.

7. Способ по любому из пп. 1-3, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где дозу олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые две недели четырьмя дозами, а затем каждые четыре недели.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где средство химиотерапии включает гемцитабин и наб-паклитаксел.

10. Способ по п. 9, где гемцитабин вводят в дозе 1000 мг/м², а наб-паклитаксел вводят в дозе 125 мг/м².

11. Способ по п. 9 или п. 10, где средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

12. Способ по любому из пп. 1-8, где средство химиотерапии включает mFOLFOX.

13. Способ по п. 12, где mFOLFOX включает оксалиплатин, вводимый в дозе, составляющей приблизительно 85 мг/м², лейковорин, вводимый в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м², и 5-FU, вводимый болюсом, составляющим приблизительно 400 мг/м², с последующим введением второй дозы 5-FU, составляющей приблизительно 2400 мг/м².

14. Способ по п. 12 или п. 13, где средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

15. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

16. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8, и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

17. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8, и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

18. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

19. Способ по любому из пп. 1-8 и пп. 12-14, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 750 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

20. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

21. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

22. Способ по любому из пп. 1-11, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и где средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

24. Способ по любому из пп. 1-23, дополнительно включающий введение субъекту приблизительно 1500 мг антитела к PD-L1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

25. Способ по п. 24, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент включает дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

26. Способ по п. 24 или п. 25, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе 1500 мг.

27. Способ по любому из пп. 23-26, где дозу дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят каждые четыре недели.

28. Способ по любому из пп. 23-27, где олеклумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии вводят одновременно или последовательно.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где введение является парентеральным.

30. Способ по п. 29, где введение является внутривенным.

31. Способ по п. 29 или п. 30, где введение осуществляют посредством внутривенной инфузии.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где субъектом является человек.

33. Способ по любому из пп. 1-32, где субъект-человек является взрослым в возрасте 18 лет или больше с гистологически или цитологически подтвержденной аденокарциномой поджелудочной железы.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где субъект ранее не получал лечение по поводу метастатической PDAC первой линии (метастатической PDAC 1L).

35. Способ по любому из пп. 1-33, где субъект ранее не получал лечение по поводу метастатической PDAC второй линии (метастатической PDAC 2L).

36. Способ по любому из пп. 1-35, где экспрессию CD73 в образце опухоли, полученном от субъекта, оценивают с помощью способа иммуногистохимии (ИНС).

37. Способ по п. 36, где способ ИНС представляет собой автоматизированный способ ИНС.

38. Способ по любому из пп. 1-37, где образец опухоли, полученный от субъекта, экспрессирует высокие уровни CD73.

39. Способ по любому из пп. 1-38, где способ ИНС включает определение балла ИНС.
40. Способ по п. 39, где определение балла ИНС осуществляют путем определения балла интенсивности окрашивания клеток, экспрессирующих CD73, в образце опухоли со значением 0, 1, 2 или 3.
41. Способ по п. 39, где определение балла ИНС осуществляют путем определения балла интенсивности окрашивания клеток, экспрессирующих CD73, в образце опухоли со значением 1, 2 или 3.
42. Способ по любому из пп. 36-41, где вычисляют процент клеток, экспрессирующих CD73, при каждом значении в образце опухоли.
43. Способ по п. 42, где образец опухоли включает клетки со значениями интенсивности окрашивания 1, 2 и 3.
44. Способ по пп. 40-43, где образец опухоли включает от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток со значениями интенсивности окрашивания 1, 2 и 3.
45. Способ по п. 44, где образец опухоли включает по меньшей мере приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80% или приблизительно 90% клеток со значениями интенсивности окрашивания 1, 2 и 3.
46. Способ по любому из пп. 40-43, где образец опухоли включает клетки со значениями интенсивности окрашивания 2 и 3.
47. Способ по п. 46, где образец опухоли включает от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток со значениями интенсивности окрашивания 2 и 3.
48. Способ по п. 47, где образец опухоли включает по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60% или приблизительно 70% клеток со значениями интенсивности окрашивания 2 и 3.
49. Способ по любому из пп. 1-48, где по меньшей мере приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта, имеют балл интенсивности окрашивания, составляющий по меньшей мере 1.
50. Способ по любому из пп. 1-49, где по меньшей мере приблизительно 50% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта, имеют балл интенсивности окрашивания, составляющий по меньшей мере 2.
51. Способ по любому из пп. 1-50, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент включает олеклумаб, который содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, при этом переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8.

52. Способ по п. 51, где олеклумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

53. Способ по любому из пп. 24-52, где антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент включает дурвалумаб, который содержит переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, при этом переменный домен тяжелой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 11-13, и где переменный домен легкой цепи содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 14-16.

54. Способ по п. 53, где дурвалумаб содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10.

55. Способ по любому из пп. 1-52, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

56. Способ по любому из пп. 1-52, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом средство химиотерапии вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

57. Способ по любому из пп. 24-54, где антитело к CD73 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения, и при этом антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят каждые четыре недели в цикле лечения, при этом средство химиотерапии вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

58. Способ по любому из пп. 36-56, где от приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

59. Способ по п. 58, где по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65% или приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

60. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его

антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

61. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

62. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

63. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает 1000 мг/м² гемцитабина и 125 мг/м² наб-паклитаксела и его вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

64. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 750 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

65. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

66. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 2250 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

67. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта-человека, включающий введение (i) олеклумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, (ii) дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и (iii) средства химиотерапии субъекту, где от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания 1, 2 или 3, как определено с помощью ИНС;

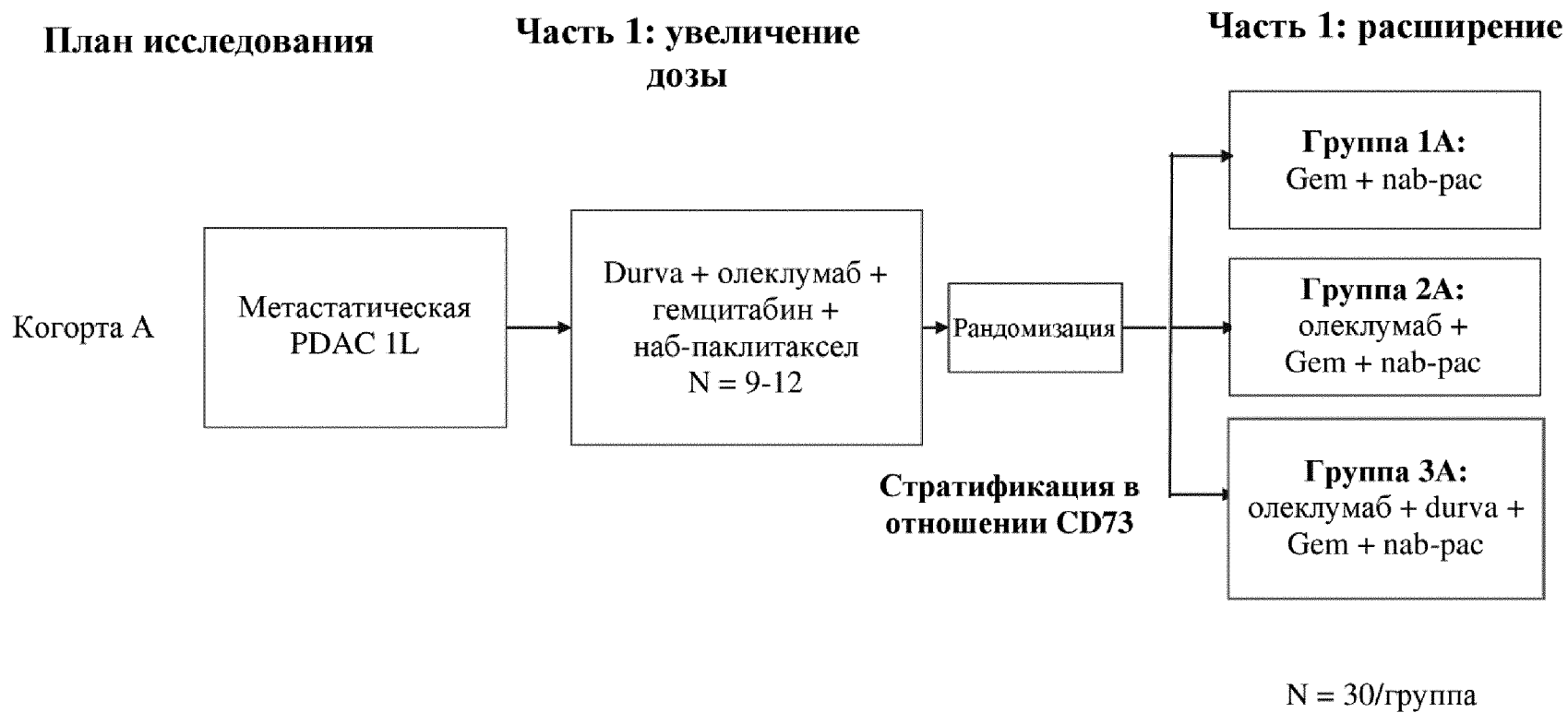
и при этом олеклумаб или антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 3000 мг каждые 2 недели четырьмя дозами, а затем каждые 4 недели в цикле лечения; дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе 1500 мг каждые четыре недели в цикле лечения; и средство химиотерапии включает mFOLFOX и его вводят в дни 1 и 15 28-дневного цикла лечения, а затем цикл повторяют каждые 4 недели.

68. Способ по любому из пп. 60-67, где от по меньшей мере приблизительно 30% до приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

69. Способ по любому из пп. 60-68, где по меньшей мере приблизительно 30%, приблизительно 35%, приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65% или приблизительно 70% клеток в образце опухоли, полученном от субъекта-человека, имеют интенсивность окрашивания, составляющую по меньшей мере 2.

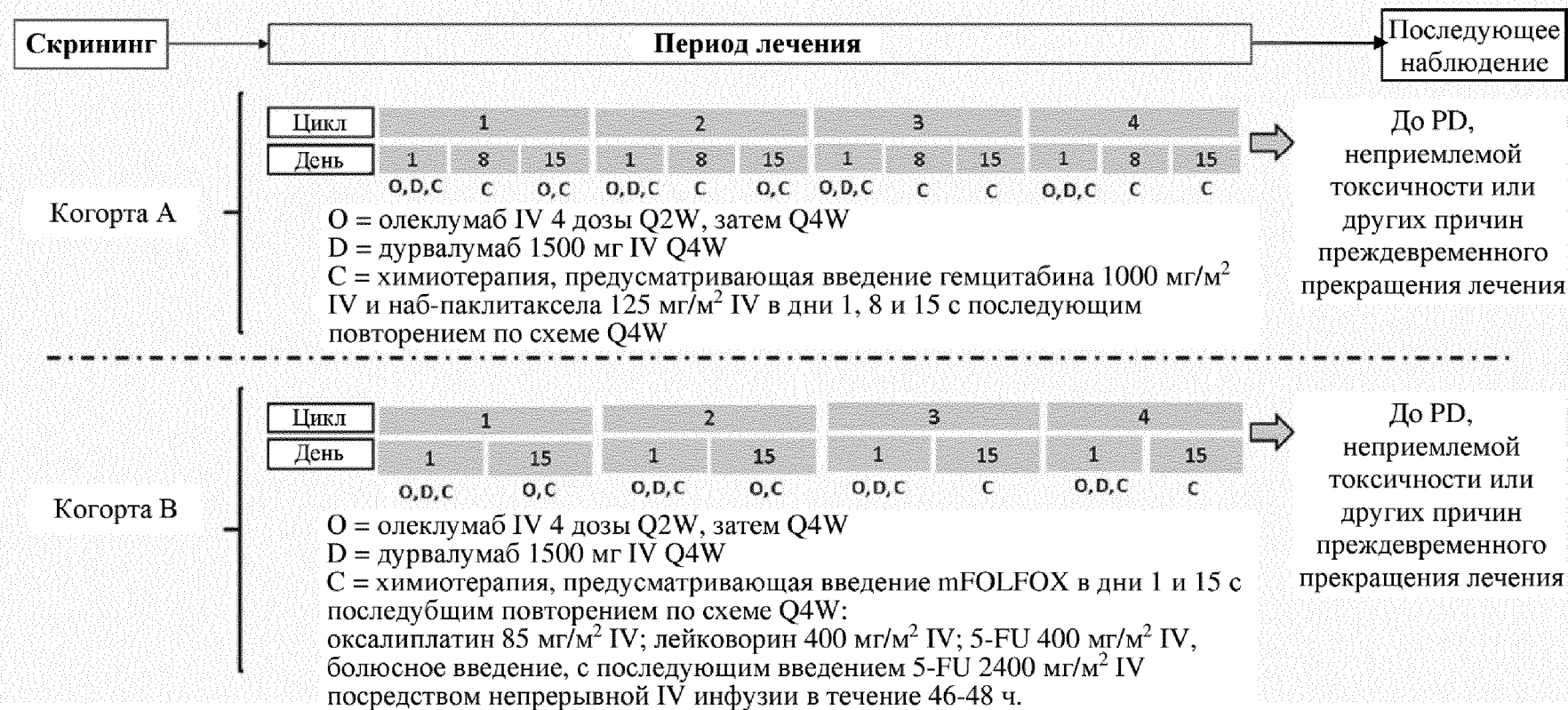
70. Способ по любому из пп. 60-69, где опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 1-й линии.

71. Способ по любому из пп. 60-69, где опухоль представляет собой метастатическую протоковую аденокарциному поджелудочной железы 2-й линии.



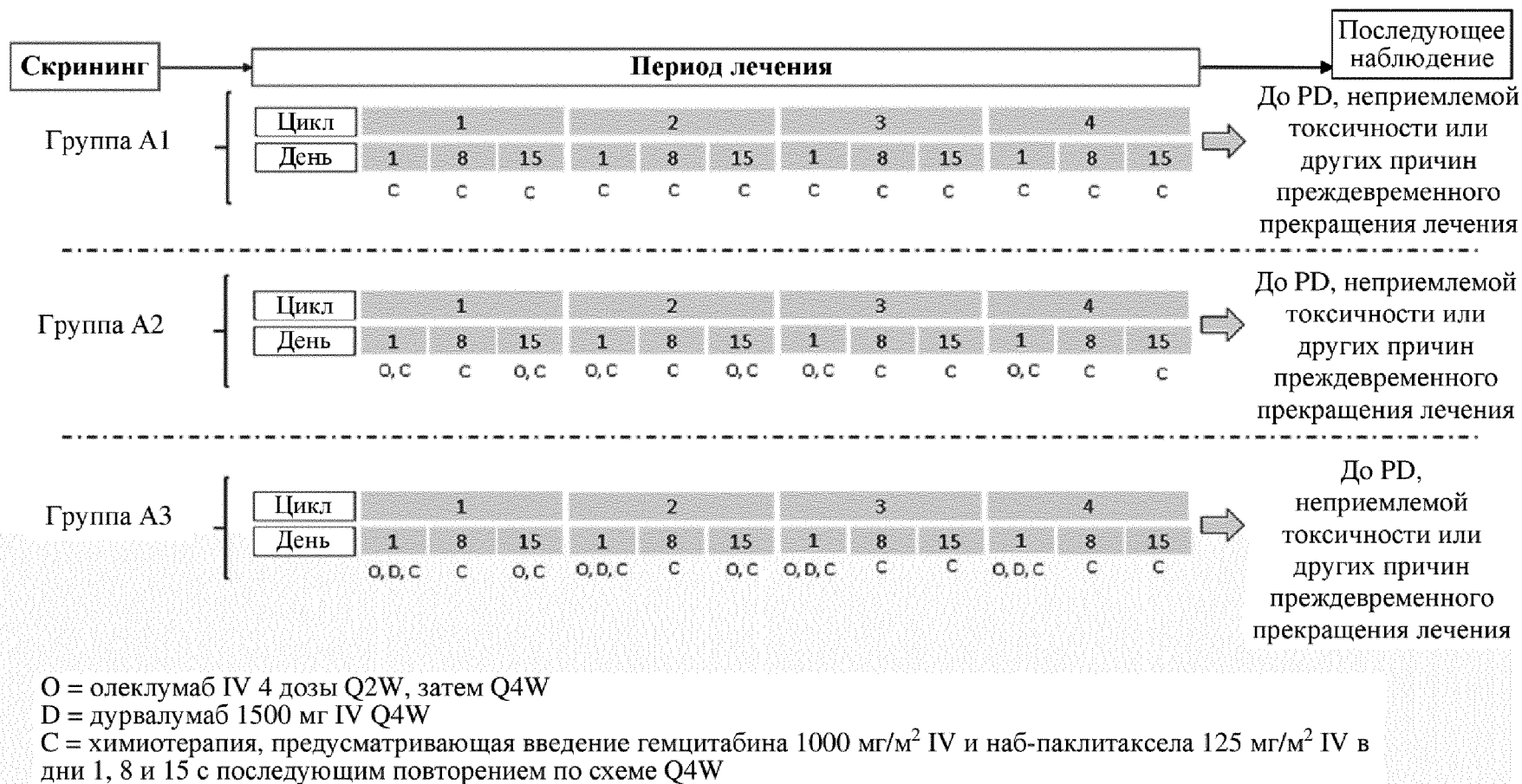
ФИГ. 1

Заменяющий лист 1/12

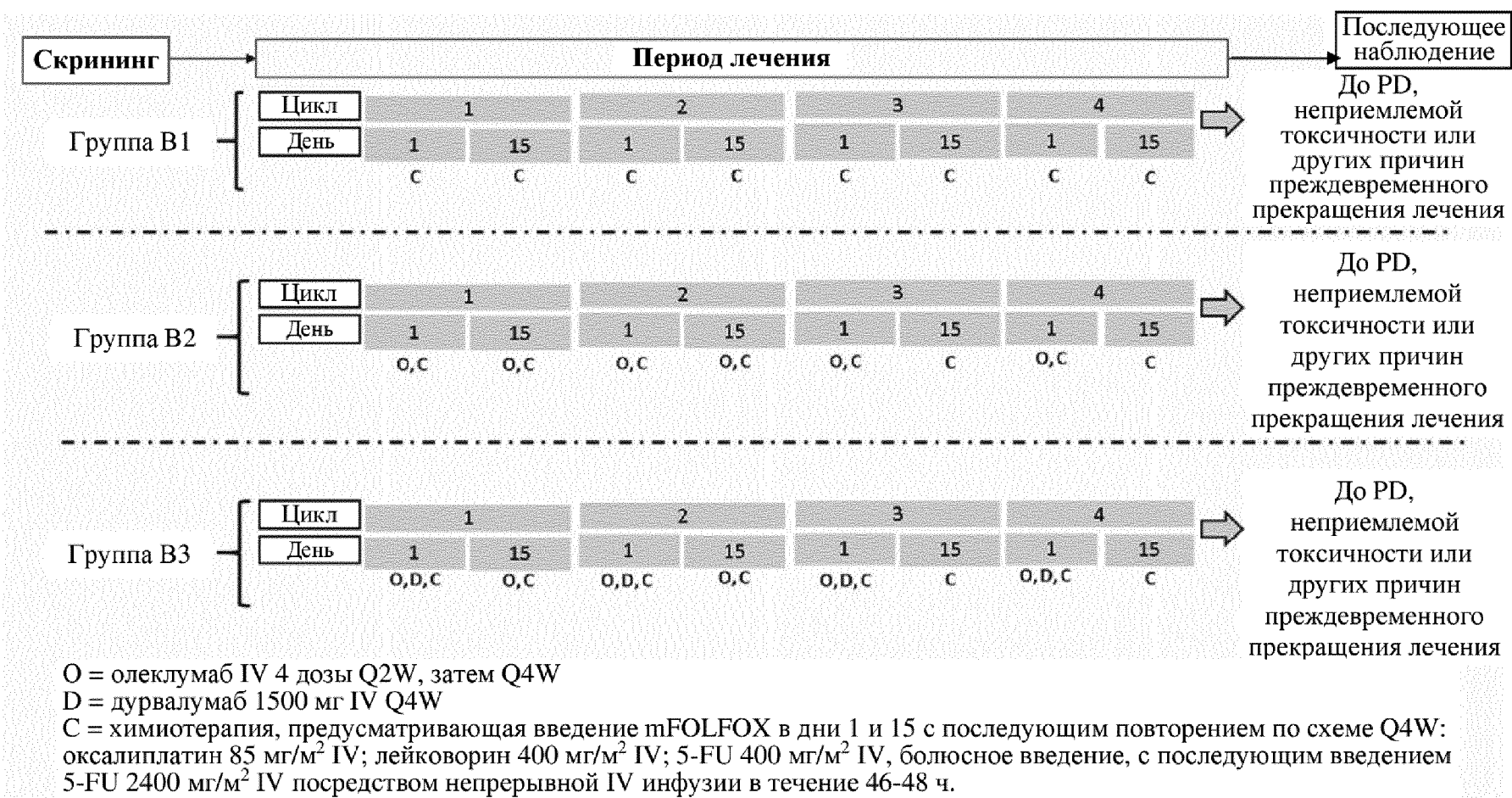


ФИГ. 2А

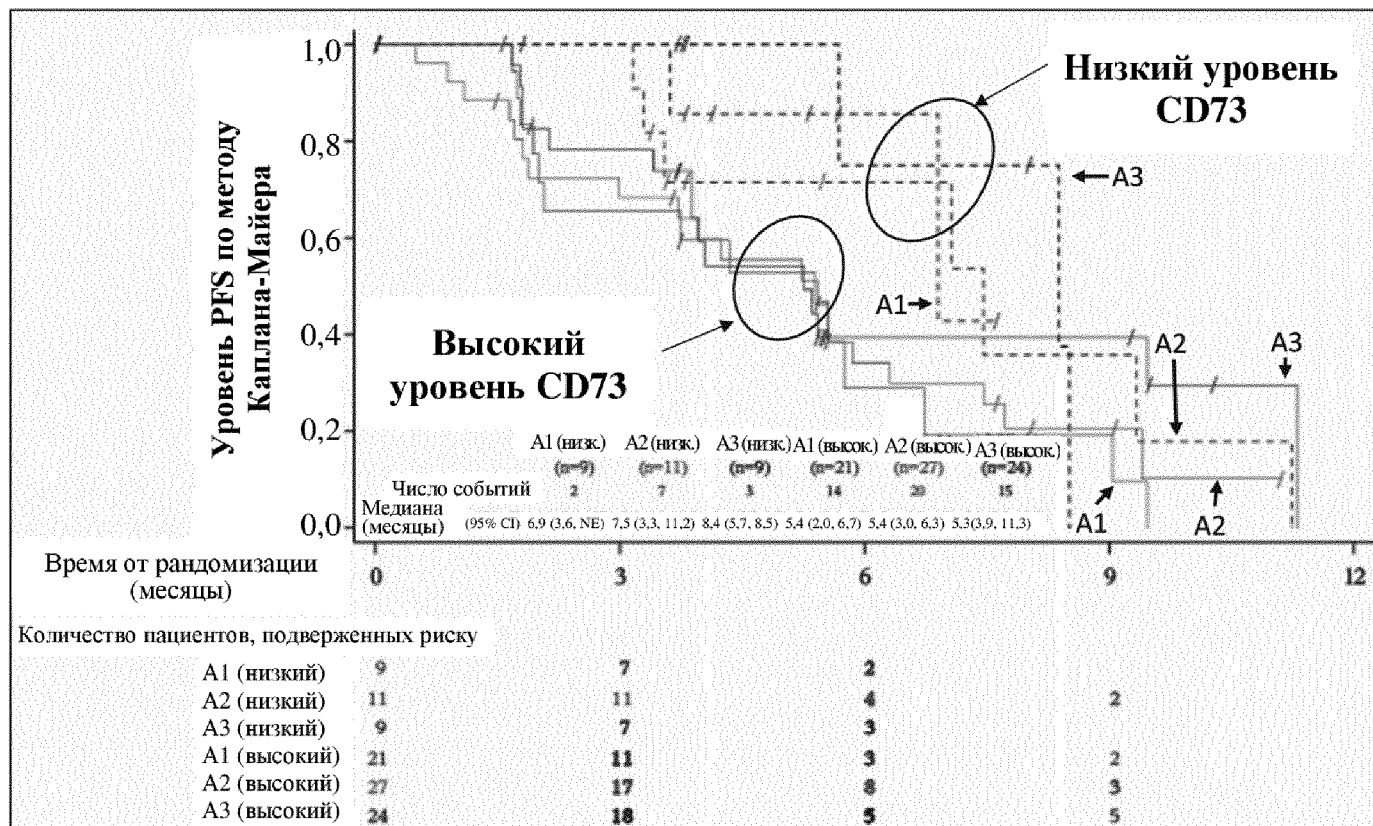
Заменяющий лист 2/12



ФИГ. 2В



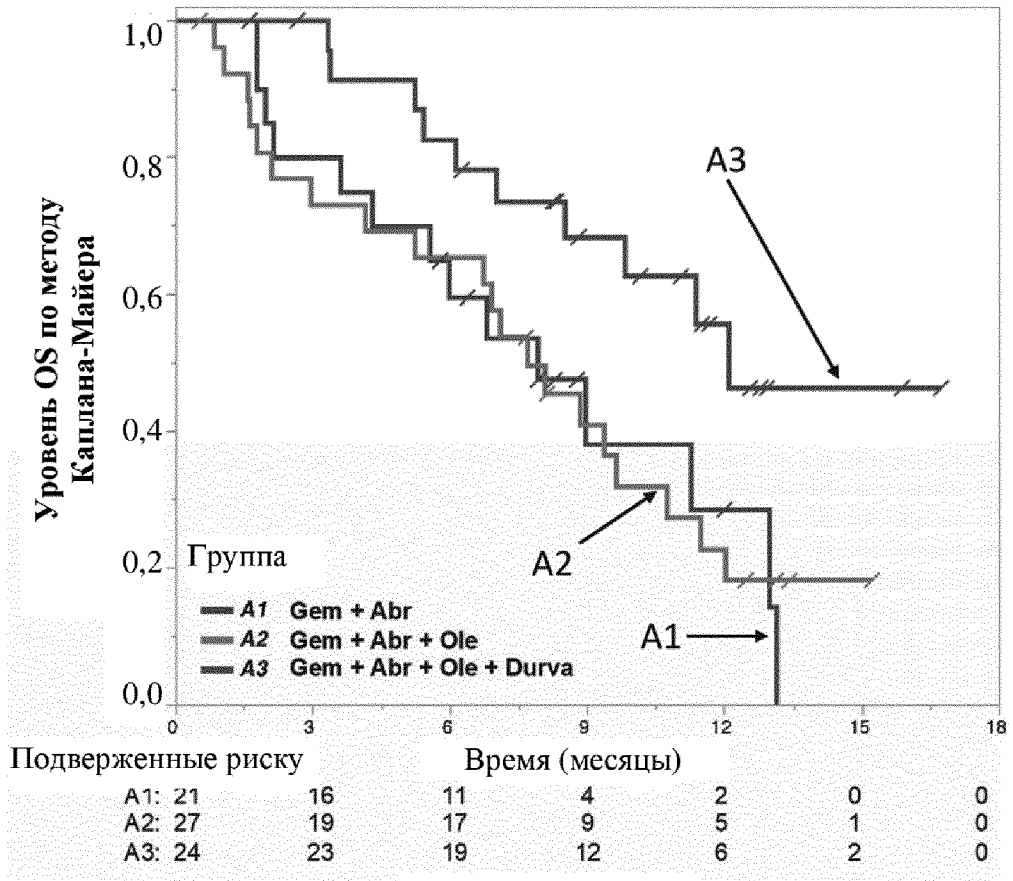
ФИГ. 2С



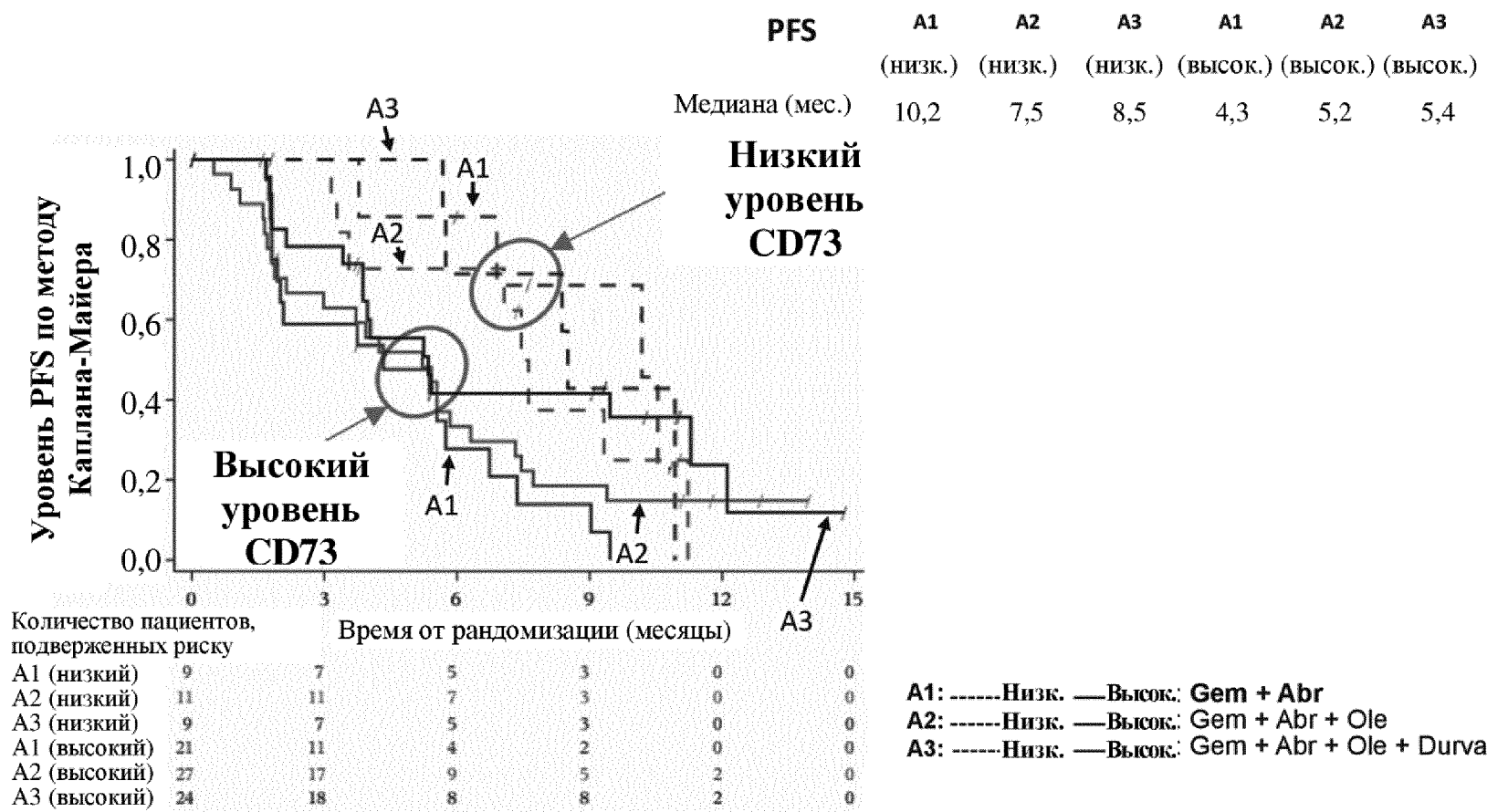
Заменяющий лист 5/12

ФИГ. 3

A1: -----Низк. —Высок.: Gem + Abr
 A2: -----Низк. —Высок.: Gem + Abr + Ole
 A3: -----Низк. —Высок.: Gem + Abr + Ole + Durva

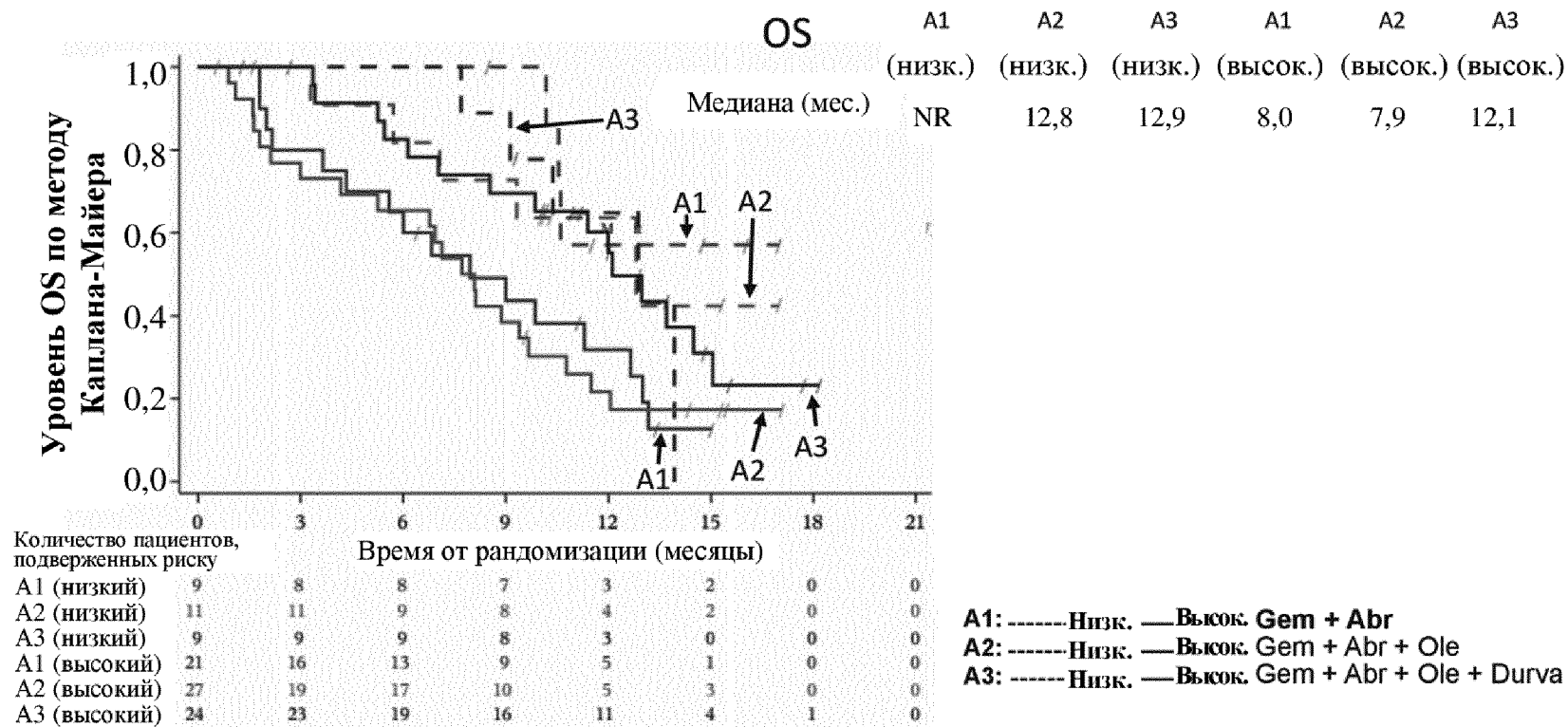


ФИГ. 4

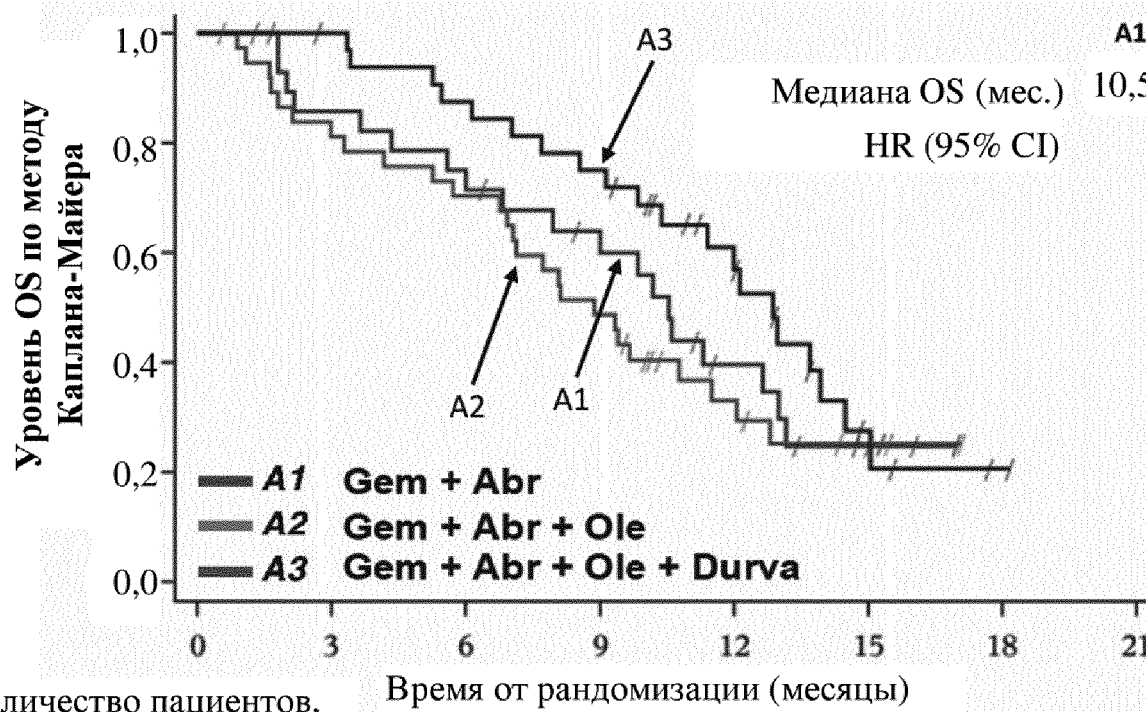


ФИГ. 5А

Заменяющий лист 7/12



ФИГ. 5В

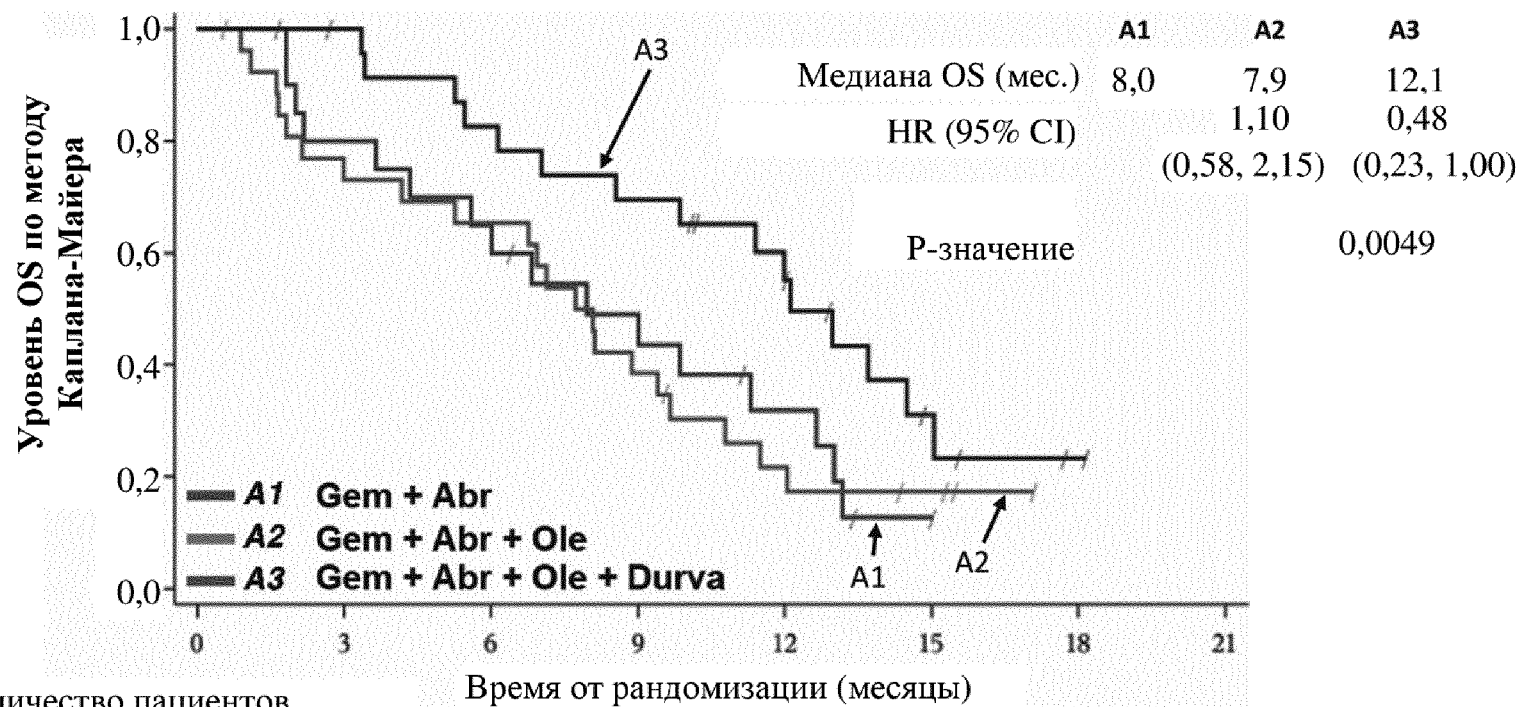


Количество пациентов, подверженных риску

A1	30	24	21	16	8	3	0	0
A2	38	30	26	18	9	5	0	0
A3	33	32	28	24	14	4	1	0

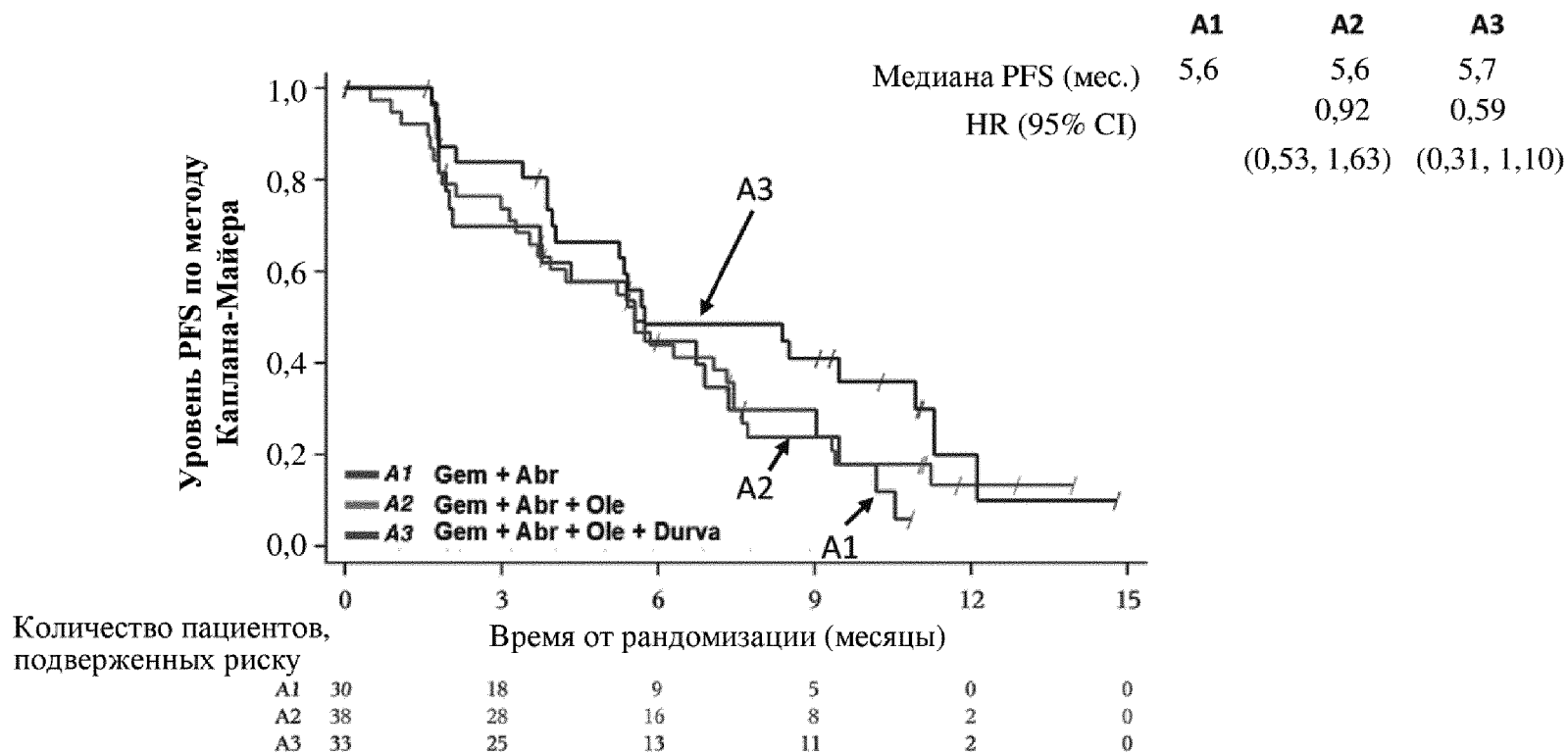
ФИГ. 6А

Заменяющий лист 9/12



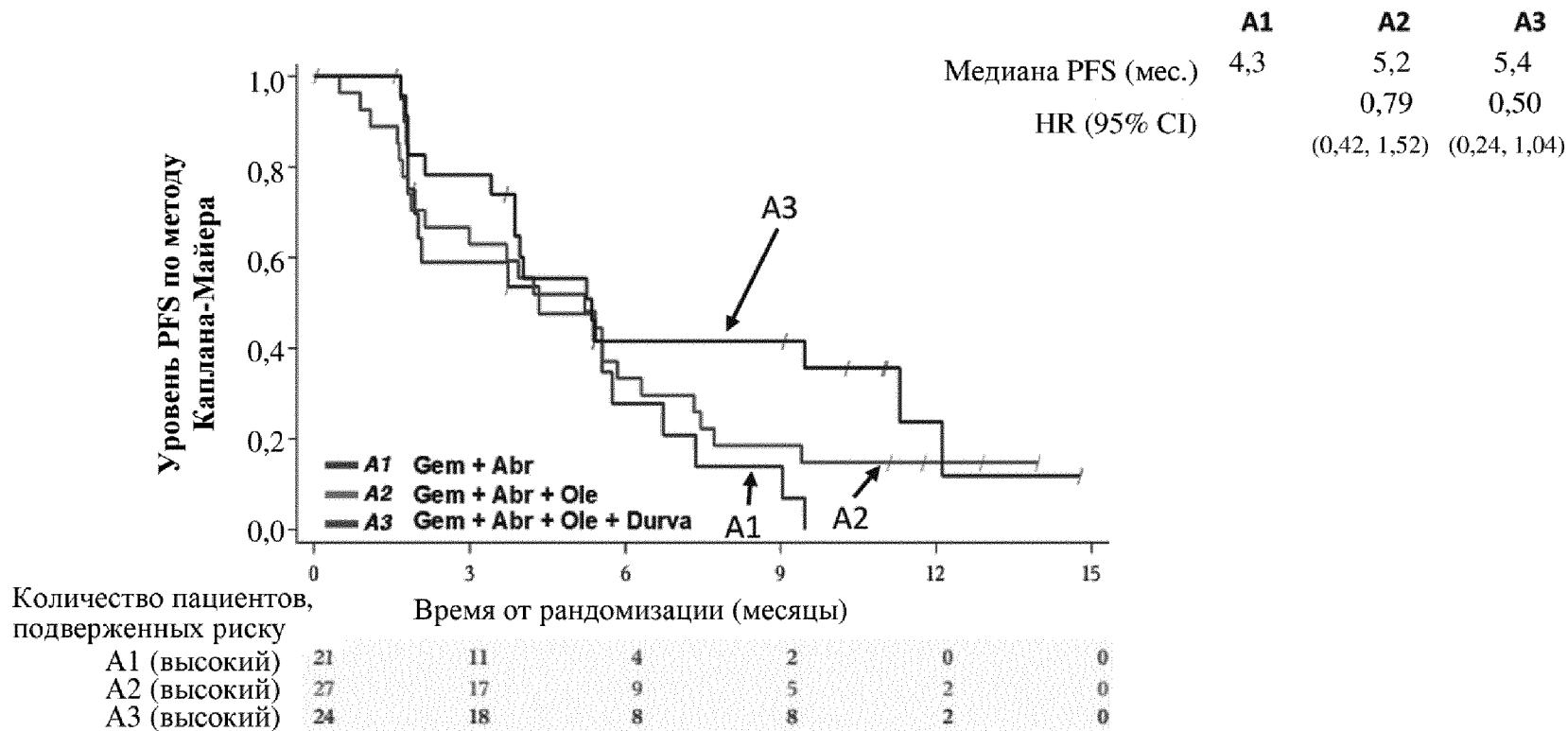
ФИГ. 6В

Заменяющий лист 10/12



ФИГ. 7А

Заменяющий лист 11/12



ФИГ. 7В

Заменяющий лист 12/12