

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390978** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.08.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/53* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.28

(54) **КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА АНР С ИНГИБИТОРОМ РDX ИЛИ
ДОКСОРУБИЦИНОМ**

(31) 63/106,643; 63/106,692; 63/111,281;
63/262,145

(72) Изобретатель:
**Кастро Альфредо К., Чжан Сяоянь
Мишель, Сейджер Джейсон,
Макговерн Карен Дж. (US)**

(32) 2020.10.28; 2020.10.28; 2020.11.09;
2021.10.06

(33) US

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(86) PCT/US2021/072065

(87) WO 2022/094567 2022.05.05

(71) Заявитель:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(57) В настоящем изобретении предложены ингибиторы АНР и способы их применения.

A1

202390978

202390978

A1

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА АНР С ИНГИБИТОРОМ PDx ИЛИ ДОКСОРУБИЦИНОМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к ингибитору АНР (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амину (соединение **A**) и его применению в комбинации с ингибитором PDx, таким как ниволумаб, для лечения рака.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Арилуглеводородный рецептор (АНР) представляет собой активируемый лигандом фактор ядерной транскрипции, который при связывании с лигандом перемещается из цитоплазмы в ядро и образует гетеродимер с ядерным транслокатором арилуглеводородного рецептора (ARNT) (Stevens, 2009). Комплекс АНР-ARNT связывается с генами, содержащими элементы реакции на диоксин (DRE), чтобы активировать транскрипцию. Многие гены регулируются АНР; наиболее хорошо задокументированные гены включают гены цитохрома P450 (CYP), CYP1B1 и CYP1A1 (Murray, 2014).

[0003] Множество эндогенных и экзогенных лигандов способны связываться с АНР и активировать их (Shinde and McGaha, 2018; Rothhammer, 2019). Одним эндогенным лигандом для АНР является кинуренин, который образуется индоламин-2,3-диоксигеназой 1 (IDO1) и триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO2) из предшественника триптофана. Многие виды рака сверхэкспрессируют IDO1 и/или TDO2, что приводит к высоким уровням кинуренина. Активация АНР кинуренином или другими лигандами изменяет экспрессию нескольких иммуномодулирующих генов, что приводит к иммуносупрессии как в врожденной, так и в адаптивной иммунной системе (Opitz, 2011). Активация АНР приводит к дифференцировке наивных Т-клеток в направлении регуляторных Т-клеток (Tregs) по сравнению с эффекторными Т-клетками (Funatake, 2005; Quintana 2008). Недавно было показано, что активированный АНР активирует белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) на CD8⁺ Т-клетках, снижая их цитотоксическую активность (Liu, 2018). В миелоидных клетках активация АНР приводит к толерогенному фенотипу дендритных клеток (Vogel, 2013). Кроме того, активация АНР стимулирует экспрессию KLF4, которая подавляет NF-κB в опухолевых макрофагах и способствует экспрессии CD39, которая блокирует функцию CD8⁺ Т-клеток (Takenaka, 2019).

[0004] Опосредованное АНР подавление иммунитета играет роль при раке, поскольку

его активность предотвращает распознавание иммунными клетками растущих опухолей и атаку на них (Murray, 2014; Xue, 2018; Takenaka, 2019).

[0005] Современные усилия по иммунотерапии пытаются сломать очевидную толерантность иммунной системы к опухолевым клеткам и антигенам либо путем введения раковых антигенов с помощью терапевтической вакцинации, либо путем модулирования регуляторных контрольных точек иммунной системы. Стимуляция Т-клеток представляет собой сложный процесс, включающий интеграцию многочисленных положительных, а также отрицательных костимулирующих сигналов в дополнение к распознаванию антигена Т-клеточным рецептором (TCR) (Greenwald *et al.*, *Annu Rev Immunol.* 2004; 23:515-48). В совокупности эти сигналы регулируют баланс между активацией Т-клеток и толерантностью.

[0006] Иммунотерапевтические подходы недавно продемонстрировали клиническую эффективность при нескольких типах рака, включая меланому и гормонорезистентный рак предстательной железы. Опухоли могут модулировать иммунный ответ хозяина и уклоняться от него с помощью ряда механизмов, включая подавление экспрессии и презентации опухолеспецифического антигена, секрецию противовоспалительных цитокинов и активацию ингибирующих лигандов. Регуляторы контрольных точек Т-клеток, такие как запрограммированная смерть-1 (PD-1, CD279), представляют собой молекулы клеточной поверхности, которые при взаимодействии с родственными им лигандами индуцируют сигнальные каскады, подавляющие активацию и пролиферацию Т-клеток.

[0007] PD-1 является ключевым рецептором иммунной контрольной точкой, экспрессируемым активированными Т- и В-клетками, и опосредует иммуносупрессию. PD-1 является членом семейства рецепторов CD28, которое включает CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 и BTLA. Были идентифицированы два гликопротеиновых лиганда клеточной поверхности для PD-1, лиганд программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) и лиганд программируемой клеточной гибели-2 (PD-L2), которые экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках, а также на многих злокачественных клетках человека и было показано, что они подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует мощную противоопухолевую активность в доклинических моделях (патенты США № 8008449 и 7943743), и применение антител-ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1 для лечения рака вошло в клинические испытания (Brahmer *et al.*, 2010; Topalian *et al.*, 2012a; Topalian *et al.*, 2014; Hamid *et al.*, 2013; Brahmer *et al.*, 2012; Flies *et al.*, 2011; Pardoll, 2012; Hamid and Carvajal, 2013), и в настоящее время одобрены для лечения некоторых онкологических заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Было обнаружено, что комбинация ингибитора АНР (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (соединение **A**) и ингибитора PDx, такого как ниволумаб, обладают синергическим действием при лечении рака.

[0009] Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx выбран из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-L1/L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0010] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** выбран из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx выбран из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-L1/L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0011] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из описанных в данном документе.

[0012] Также было обнаружено, что комбинация соединения **A** и ингибитора топоизомеразы, такого как доксорубин, или его фармацевтически приемлемая соль или производное, оказывает синергическое действие при лечении рака. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его

фармацевтически приемлемой соли и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** выбран из описанных в данном документе.

[0013] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из описанных в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] На **фиг. 1** продемонстрировано влияние соединения **A**, антитела к PD-1 и комбинированной терапии соединением **A** и антителом к PD-1 на рост опухоли B16-IDO1 у мышей C57Bl/6.

[0015] На **фиг. 2** продемонстрировано влияние соединения **A**, антитела к PD-1 и комбинированной терапии соединением **A** и антителом к PD-1 на рост опухоли CT26.WT у мышей BALB/cJ.

[0016] На **фиг. 3** продемонстрировано влияние соединения **A**, антитела к PD-1 и комбинированной терапии соединением **A** и антителом к PD-1 на выживаемость у мышинной модели CT26.WT.

[0017] На **фиг. 4** продемонстрировано, что липосомальный доксорубицин Doxil приводит к повышенной активации пути AHR и увеличивает IFN- γ экспрессию.

[0018] На **фиг. 5** продемонстрирована синергическая активность соединения **A** в комбинации с липосомальным доксорубицином Doxil в отношении роста опухоли CT26.WT у мышей BALB/cJ.

[0019] На **фиг. 6** продемонстрирована синергетическая активность соединения **A** в комбинации с липосомальным доксорубицином Doxil в отношении выживаемости на модели мышей CT26.WT.

[0020] На **фиг. 7** продемонстрировано, что обработка соединением **A** не влияет на метаболизм липосомального доксорубицина Doxil.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Общее описание определенных вариантов осуществления изобретения

[0021] Как описано в настоящем документе, комбинация соединения **A** и ингибитора

PDx продемонстрировала неожиданные синергетические эффекты при лечении рака на различных моделях опухолей, включая, например, улучшение долгосрочного ингибирования роста опухоли и устойчивых полных ответов, а также повышение выживаемости.

[0022] Соединение **A** представляет собой новый синтетический низкомолекулярный ингибитор, предназначенный для нацеливания и селективного ингибирования AHR, и разрабатывается в качестве терапевтического средства для перорального введения. Было обнаружено, что существует несколько типов опухолей, которые имеют высокие уровни передачи сигналов AHR, что определяется сигнатурой гена AHR. Высокий уровень активации AHR, вызванный повышенным уровнем кинуренина и других лигандов, а также его роль в создании иммуносупрессивного микроокружения опухоли (TME), делают AHR привлекательной терапевтической мишенью при многих типах рака.

[0023] Соединение **A** сильно ингибирует активность AHR в клеточных линиях человека и грызунов (половина максимальной ингибирующей концентрации ~35-150 нМ [IC50]) и является высокоселективным в отношении AHR по сравнению с другими рецепторами, транспортерами и киназами. В анализах человеческих Т-клеток соединение **A** индуцирует состояние активированных Т-клеток. Соединение **A** ингибирует экспрессию генов CYP1A1 и интерлейкина (IL)-22 и приводит к увеличению провоспалительных цитокинов, таких как IL-2 и IL-9.

[0024] Доклиническая безопасность соединения **A** была оценена в серии фармакологических, однократных и многократных токсикологических исследований на грызунах и видах, не являющихся грызунами, включая 28-дневные исследования надлежащей лабораторной практики (GLP) на крысах и обезьянах. Заслуживающие внимания результаты этих исследований, потенциально имеющие отношение к людям, включали: рвоту, жидкий стул, обезвоживание, потерю массы тела, нежелудочные язвы желудка и отек (крысы), дегенерацию семенных канальцев и дегенерацию семенных канальцев в просвете придатка яичка (крысы), до 11% удлинение интервала QTc (обезьяны) и снижение массы тимуса и кортикальных лимфоцитов (обезьяны). Все изменения исчезли или исчезли через 2 недели после прекращения приема препарата, за исключением изменений яичек у крыс. Доклиническая оценка безопасности, полученная в результате этих исследований, подтверждает клиническую оценку соединения **A** у человека. Дозы 200 мг, 400 мг, 800 мг и 1200 мг один раз в день (QD) соединения **A** были испытаны на людях без серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в качестве монотерапии.

[0025] Ниволумаб (BMS-936558) представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG4 каппа-иммуноглобулин), которое блокирует взаимодействие между PD-1 и

его лигандами, PD-L1 и PD-L2. In vitro ниволумаб (BMS-936558) связывается с PD-1 с высокой аффинностью (EC50 0,39–2,62 нМ) и ингибирует связывание PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (IC50 ± 1 нМ). Ниволумаб специфически связывается с PD-1. Блокада пути PD-1 ниволумабом приводит к воспроизводимому усилению как пролиферации, так и высвобождения IFN-γ в смешанной лимфоцитарной реакции (MLR). Используя анализ повторной стимуляции цитомегаловируса (ЦМВ) мононуклеарными клетками периферической крови человека (PBMC), влияние ниволумаба на антиген-специфический ответ на отзыв указывает на то, что ниволумаб увеличивал секрецию IFN-γ из ЦМВ-специфических Т-клеток памяти дозозависимым образом по сравнению с контролем, соответствующим изотипу. Блокада PD-1 in vivo мышинным аналогом ниволумаба усиливает противоопухолевый иммунный ответ и приводит к отторжению опухоли в нескольких моделях опухолей иммунокомпетентных мышей (MC38, SA1/N и PAN02) (Wolchok JD, Clin Cancer Res. 2009; 15:7412-20).

[0026] Фармакокинетика (ПК) ниволумаба изучалась у участников в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг, вводимых в виде однократной дозы или в виде многократных доз ниволумаба каждые 2 или 3 недели. Среднее геометрическое (% CV%) клиренса (CL) составляло 9,5 мл/ч (49,7%), среднее геометрическое объема распределения в равновесном состоянии (Vss) составляло 8,0 л (30,4%), а средний геометрический период полувыведения (t1/2) составил 26,7 дня (101%). Равновесные концентрации ниволумаба были достигнуты к 12 неделям при введении в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, а системное накопление было приблизительно в 3 раза больше. Воздействие ниволумаба увеличивает дозу пропорционально в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг, вводимых каждые 2 недели. Клиренс ниволумаба увеличивался с увеличением массы тела. Фармакокинетический анализ показал, что следующие факторы не оказывали клинически значимого влияния на CL ниволумаба: возраст (от 29 до 87 лет), пол, раса, исходный уровень LDH, PD-L1. Фармакокинетический анализ показал отсутствие различий в CL ниволумаба в зависимости от возраста, пола, расы, типа опухоли, исходного размера опухоли и печеночной недостаточности.

[0027] Хотя статус ECOG, исходная скорость клубочковой фильтрации (GFR), альбумин и масса тела влияли на CL ниволумаба, этот эффект не был клинически значимым. При введении ниволумаба в комбинации с ипилимумабом CL ниволумаба повышался на 24%, тогда как влияние на клиренс ипилимумаба отсутствовало. Кроме того, были проведены анализы фармакокинетики и ответа на воздействие, чтобы поддержать использование дозы 240 мг Q2W и 480 мг Q4W в дополнение к схеме 3 мг/кг Q2W. Используя ПК-модель, усредненное по времени воздействие ниволумаба в фиксированной

дозе 240 мг каждые 2 недели и в фиксированной дозе 480 мг 4 раза в неделю было почти идентично дозе 3 мг/кг для участников с массой тела 80 кг, которая была приблизительной средней массой тела при клиническом испытании ниволумаба.

[0028] Оптимальная продолжительность иммунотерапии является важным вопросом и продолжает исследоваться. Накопленные данные показывают, что двух лет лечения ингибитором контрольной точки PD-1 может быть достаточно для долгосрочного эффекта. CA209003, расширенное когортное исследование с повышением дозы, в котором оценивались безопасность и клиническая активность ниволумаба у пациентов с ранее леченными прогрессирующими солидными опухолями (включая 129 пациентов с НМРЛ), максимальная продолжительность лечения составляла 2 года. Среди 16 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которые прекратили прием ниволумаба после завершения 2-летнего лечения, 12 пациентов были живы более 5 лет и не имели прогрессирования заболевания без какой-либо последующей терапии. В когорте CA209003 НМРЛ кривая общей выживаемости (OS) начинает выходить на плато через 2 года, при этом уровень OS составляет 25% через 2 года и 18% через 3 года (Brahmer J, *et al.* Устное выступление представлено: Ежегодное собрание Американской ассоциации по изучению рака (AACR); 1-5 апреля 2017 г.; Вашингтон, округ Колумбия, США). Эти результаты выживаемости аналогичны исследованиям фазы 3 для ранее леченного НМРЛ, в которых лечение ниволумабом продолжалось до прогрессирования или неприемлемой токсичности (2-летняя выживаемость 23% и 29% и 3-летняя выживаемость 16%-18% для плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ соответственно) (Felip E *et al.*, Three-year follow-up from Checkmate 017/057: Ниволумаб по сравнению с доцетакселом у пациентов с ранее леченным прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Стендовая дискуссионная презентация на ежегодном собрании Европейского общества медицинской онкологии. 8-12 сентября 2017 г.; Мадрид, Испания. Стенд 1301PD).

[0029] Аналогичные результаты были получены в клинических исследованиях пембролизумаба, другого ингибитора PD-1. Keynote-010 представляло собой рандомизированное исследование фазы 3 пембролизумаба (в дозе 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели) по сравнению с доцетакселом у пациентов с ранее леченным PD-L1-положительным прогрессирующим НМРЛ, в котором была указана максимальная продолжительность лечения 2 года для пембролизумаба. Общая выживаемость была значительно выше при применении пембролизумаба в дозе 2 мг/кг (HR 0,72, $p = 0,00017$) и пембролизумаба в дозе 10 мг/кг (HR 0,60, $p < 0,00001$) по сравнению с доцетакселом, при этом плато OS развивалось более 2 лет в обеих группах пембролизумаба. Среди 690 пациентов, получавших пембролизумаб, 47 пациентов завершили 2-летний курс

пембролизумаба и прекратили лечение. Большинство из них смогли сохранить свой ответ, в том числе пациенты со стабильным заболеванием, и только у 2 пациентов (4%) было подтверждено прогрессирование после прекращения лечения через 2 года (Herbst RS *et al.* Стендовая презентация на Всемирной конференции по раку легких 2016 г., 4–7 декабря; Вена, Австрия.). Keynote-006 представляло собой рандомизированное исследование 3 фазы пембролизумаба по сравнению с ипилимумабом у пациентов с прогрессирующей меланомой, в котором также была указана максимальная продолжительность лечения пембролизумабом 2 года. 104 (19%) из 556 пациентов, рандомизированных в группу пембролизумаба, завершили 2-летнее лечение. При среднем периоде наблюдения 9 месяцев после завершения лечения пембролизумабом расчетный риск прогрессирования заболевания или смерти у этих пациентов составил 9% (Robert, C *et al.*; *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 9504-9504).

[0030] Напротив, более короткая продолжительность ниволумаба всего 1 год была связана с повышенным риском прогрессирования у пациентов с НМРЛ, ранее получавших лечение, что позволяет предположить, что, вероятно, потребуется лечение более 1 года. В исследовании CA209153 пациенты с ранее леченным прогрессирующим НМРЛ, завершившие 1 год терапии ниволумабом, были рандомизированы для продолжения или прекращения лечения с возможностью повторного лечения при прогрессировании. Среди 163 пациентов, все еще получавших лечение в течение 1 года и без прогрессирования заболевания, те, кто был рандомизирован для продолжения приема ниволумаба, имели значительное улучшение выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с теми, кто был рандомизирован для прекращения лечения, при этом медиана PFS (после рандомизации) не достигли по сравнению с 10,3 месяцев соответственно; HR = 0,42 (95% CI, от 0,25 до 0,71). При медиане наблюдения 14,9 месяцев после рандомизации также наблюдалась тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов, продолжающих лечение (OS HR = 0,63 [95% CI: 0,33, 1,20]). Следует отметить, что кривые PFS в обеих группах выходят на плато примерно через 1 год после рандомизации (т. е. через 2 года после начала лечения), что свидетельствует о минимальной пользе от продления лечения более чем на 2 года (Spigel DR, *et al.*, Устная презентация на ежегодном собрании Европейского общества медицинской онкологии. 8-12 сентября 2017 г.; Мадрид, Испания).

[0031] Ниволумаб получил одобрение регулирующих органов для лечения нескольких типов рака, включая пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии, содержащей платину, или прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев неадьювантного или адьювантного лечения химиотерапией,

содержащей платину. Несмотря на успех ниволумаба в улучшении исходов у пациентов, страдающих несколькими типами рака, остается возможность улучшить клиническую активность ниволумаба, комбинируя его с другими видами терапии, включая соединение А.

[0032] Было показано, что АНР активирует PD-1 на CD8+ Т-клетках. Не желая быть связанными или ограничиваться теорией, по меньшей мере для некоторых подгрупп онкологических больных соединение А может преодолевать иммуносупрессивные эффекты, вызывающие резистентность к ингибитору PDx, такому как ниволумаб, и, таким образом, комбинация соединения А и ингибитора PDx может иметь синергетические эффекты. Как описано в настоящем документе, комбинация соединения и ингибитора PDx продемонстрировала синергетические эффекты при различных мышинных моделях опухолей, включая, например, улучшение долгосрочного ингибирования роста опухоли и устойчивых полных ответов, а также повышение выживаемости. Например, в мышинной модели опухоли меланомы B16, сконструированной для сверхэкспрессии IDO1, которая представляет собой ортотопическую модель, имплантированную внутривожно, комбинация соединения А с ингибитором PDx приводила к значительному TGI 86% ($p = 0,0001$) по сравнению с носителем и 71,2% ($p=0,0109$) по сравнению с группой монотерапии антителом к PD-1 (ФИГ. 1). Кроме того, в модели аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 у мышей BALB/c, которые имеют высокую эндогенную экспрессию IDO1, приводящую к высоким уровням кинуренина, комбинация соединения А с ингибитором PDx приводила к длительному ингибированию роста опухоли и стойким полным ответам у 7 из 10 мышей по сравнению с 4 полными ответами в группе монотерапии ингибитором PDx.

[0033] Соответственно, в настоящем документе предусмотрены способы и применения для лечения рака, включающие введение соединения А и ингибиторов PDx, таких как антитела к PD-1, нуждающимся в этом пациентам. Приведенные в данном документе данные демонстрируют, что соединение А в сочетании с ингибиторами PDx, такими как антитела к PD-1, приводит к синергическим эффектам и усилению долгосрочных противоопухолевых ответов. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

[0034] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx выбран из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-L1/L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0035] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения А выбран из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx выбран из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-L1/L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0036] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из описанных в данном документе.

[0037] Как также описано в настоящем документе, комбинация соединения А и ингибитора топоизомеразы, а именно липосомального доксорубина Doxil, продемонстрировала неожиданные синергетические эффекты при лечении рака, включая, например, улучшение долгосрочного ингибирования роста опухоли и устойчивых полных ответов, а также повышение выживаемости.

[0038] Доксорубин представляет собой агент, интеркалирующий ДНК, который препятствует репликации геномной ДНК и реакциям восстановления повреждений и действует как ингибитор топоизомеразы. Доксорубин индуцирует иммуногенную гибель клеток, которая может усиливать противоопухолевый иммунный ответ путем активации дендритных клеток и последующей активации специфического Т-клеточного ответа (Casares et al., 2005). Доксорубин используется в качестве химиотерапевтического препарата для лечения различных видов рака, таких как рак яичников, различные саркомы и множественная миелома.

[0039] Как описано в настоящем документе, противоопухолевую активность соединения А в комбинации с липосомальным доксорубином Doxil исследовали на мышинной сингенной модели колоректального рака (CT26.WT). Комбинация соединения А

и липосомального доксорубина Doxil продемонстрировала синергетические эффекты в этой модели, включая, например, улучшенное долгосрочное ингибирование роста опухоли и устойчивые полные ответы, а также повышенную выживаемость.

[0040] Соответственно, в настоящем документе предусмотрены способы и применения для лечения рака, включающие введение соединения **A** и доксорубина или его фармацевтически приемлемой соли или производного пациентам, нуждающимся в этом. Приведенные в данном документе данные демонстрируют, что соединение **A** в комбинации с доксорубином или его фармацевтически приемлемой солью или производным приводит к синергическим эффектам и усилению долгосрочных противоопухолевых ответов.

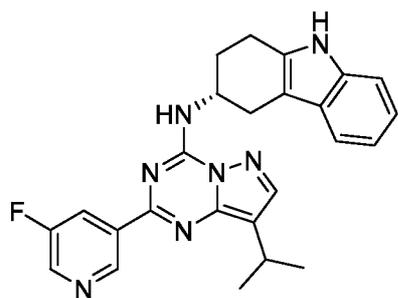
[0041] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и доксорубина или его фармацевтически приемлемой соли или производного.

[0042] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и доксорубина или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** выбран из описанных в данном документе.

[0043] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления доксорубин или его фармацевтически приемлемая соль или производное выбраны из тех, что описаны в настоящем документе.

2. Определения

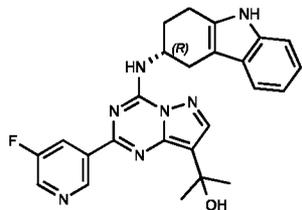
[0044] Используемый в данном документе термин «соединение **A**» относится к ингибитору АНР, (R)-N-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпироло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амину, формулы:



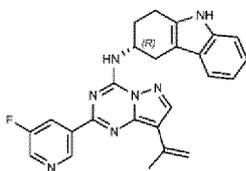
. В некоторых вариантах осуществления соединение **A** или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными. В некоторых вариантах

осуществления соединения **A** или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

[0045] Используемый в данном документе термин «метаболит соединения **A**» относится к промежуточному или конечному продукту соединения **A** после метаболизма. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** представляет собой соединение формулы:



(соединение **B**) или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** представляет собой



соединение формулы:

(соединение **C**) или его фармацевтически

приемлемая соль.

[0046] Используемый в данном документе термин «его пролекарство» относится к соединению, которое продуцирует указанное(-ые) соединение(-я) после метаболизма. В некоторых вариантах осуществления пролекарство метаболита соединения **A** представляет собой соединение, которое продуцирует метаболит соединения **A** после метаболизма. В некоторых вариантах осуществления пролекарство метаболита соединения **A** представляет собой соединение, которое продуцирует соединение **B** или его фармацевтически приемлемую соль после метаболизма. В некоторых вариантах осуществления пролекарство метаболита соединения **A** представляет собой соединение, которое продуцирует соединение **C** или его фармацевтически приемлемую соль после метаболизма.

[0047] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge *et al. et al. et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и

органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипинат, альгинат, аскорбат, аспаргат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валератные соли и т.п.

[0048] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония, и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это уместно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0049] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также включают все изомерные (*например*, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра, Z- и E-изомеры с двойной связью и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси данных соединений входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких атомов, обогащенных изотопами. Например, соединения, имеющие структуры по настоящему изобретению, включая замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на

¹³C- или ¹⁴C-обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[0050] Используемый в данном документе термин «ингибитор PDx» относится к любому ингибитору, блокатору или антагонисту, который ингибирует сигнальный путь PD-1. Таким образом, ингибитор PDx включает любой ингибитор, блокатор или антагонист, который ингибирует передачу сигналов PD-1 путем блокирования или ингибирования рецептора PD-1 и/или путем блокирования или ингибирования лигандов PD-1, PD-L1 и/или PD-L2. Другими словами, термин «ингибитор PDx» включает термины «ингибитор PD-1» и «ингибиторы PD-L1/L2», описанные в настоящем документе. Было показано, что передача сигналов PD-1 ингибирует опосредованную CD28 активацию IL-2, IL-10, IL-13, интерферона-γ (IFN-γ) и Vcl-xL. Также было отмечено, что экспрессия PD-1 ингибирует активацию Т-клеток и размножение ранее активированных клеток. Доказательства отрицательной регуляторной роли PD-1 получены в исследованиях мышей с дефицитом PD-1, у которых развиваются различные аутоиммунные фенотипы (Sharpe AH *et al.*, Nature Immunol. 2007; 8:237-245).

[0051] Используемый в данном документе термин «ингибитор PD-1» может представлять собой любой ингибитор PD-1 или блокатор PD-1. В некоторых вариантах осуществления он выбран из одного из ингибиторов или блокаторов PD-1, описанных в настоящем документе. Термины «ингибитор» и «блокатор» применяются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении ингибиторов PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 относится к антителам, их антигенсвязывающим частям, антигенсвязывающим фрагментам, вариантам, конъюгатам или их биоаналогам. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, сольвату, гидрату, сокристаллу или пролекарству.

[0052] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или его антигенсвязывающий участок, включая Fab-фрагменты, или одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 конкурирует за связывание с PD-1 и/или связывается с эпитопом на PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело PD-1 конкурирует за связывание с PD-1 и/или связывается с

эпитопом на PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 является селективным в отношении PD-1 в том смысле, что ингибитор PD-1 связывается или взаимодействует с PD-1 при существенно более низких концентрациях, чем он связывается или взаимодействует с другими рецепторами. Антитела к PD-1, подходящие для использования в раскрытых композициях, способах и применениях, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибируют иммуносупрессивное действие сигнального пути PD-1. В любом из композиций, способов или применений, описанных в настоящем документе, «антитело» к PD-1 включает антигенсвязывающую часть или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с рецептором PD-1 и проявляет функциональные свойства, сходные со свойствами цельных антител в отношении ингибирования связывания с лигандом и положительной регуляции иммунной системы.

[0053] Антитела к PD-1 известны в данной области техники и могут быть использованы в способах и применениях, описанных в настоящем документе. Различные моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, включая ниволумаб, раскрыты в патенте США № 8008449. Было продемонстрировано, что антитела человека к PD-1, раскрытые в патенте США № 8008449, обладают одной или несколькими из следующих характеристик: (a) связывание с PD-1 человека с K_D 1×10^7 М или менее, как определено поверхностным плазмонным резонансом с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) практически не связывание с человеческим CD28, CTLA-4 или ICOS; (c) увеличение пролиферации Т-клеток в анализе смешанной реакции лимфоцитов (MLR); (d) увеличение продукции интерферона- γ в анализе MLR; (e) увеличение секреции IL-2 в анализе MLR; (f) связывание с PD-1 человека и PD-1 яванского макака; (g) ингибирование связывания PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулирование антиген-специфических ответов памяти; (i) стимулирование гуморального ответа; и (j) ингибирование роста опухолевых клеток *in vivo*. Антитела к PD-1 для применения в описанных в данном документе способах и применениях включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и проявляют по меньшей мере одну, а в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере пять из перечисленных выше характеристик.

[0054] Другие моноклональные антитела к PD-1 описаны, например, в патентах США № 6808710, 7488802, 8168757 и 8354509, публикации США № 2016/0272708 и публикации PCT №№ WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO

2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/132827, WO 2017/106061, WO 2017/19846, W O 2017/024465, WO 2017/025016 , WO 2017/132825 и WO 2017/133540, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0055] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, выбрано из ниволумаба (также известного как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаба (Merck; также известного как KEYTRUDA®, ламбролизумаба и МК -3475; см. WO 2008/156712), PDR001 (Novartis; также известен как спартализумаб; см. WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известен как AMP-514; см. WO 2012/145493), цемиплимаба (Regeneron; также известный как REGN-2810; см. WO 2015/112800), JS001 или «торипалимаб» (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 70: 136 (2017)), BGB-A317 ("тислелизумаб;" Beigene; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), INCSHR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine; также известен как "камрелизумаб," SHR- 1210; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 70: 136 (2017)), TSR-042 или "достарлимаб" (Tesaro Biopharmaceutical; также известный как ANB011; см. WO2014/179664), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; также известный как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 70: 136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 2014/194302), AGEN2034 или "балстилимаб" (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 или "ретифанлимаб" (Macrogenics, см. WO 2017/19846), IBI308 или "синтиллимаб" (Innovent; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540), BCD-100 или "бевацизумаб" (Biocad), JTX-4014 (Jounce Therapeutics).

[0056] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, выбрано из ниволумаба, пембролизумаба, спартализумаба, MEDI-0680, цемиплимаба, торипалимаба, тислелизумаба, камрелизумаба, достарлимаба, GLS-010, AM-0001, балистилимаба, ретифанлимаба, синтилимаба, бевацизумаба и JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой MEDI-0680. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой достарлимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой GLS-010. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой AM-0001. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой балистилимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой ретифанлимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой бевацизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор антитела к PD-1 представляет собой JTX-4014.

[0057] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, представляет собой ниволумаб. Ниволумаб упоминается как 5C4 в международной патентной публикации № WO 2006/121168. Ниволумабу присвоен регистрационный номер CAS 946414-94-4, и он также известен специалистам в данной области техники как BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое антитело IgG4 (S228P), которое блокирует рецептор PD-1 и избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление противоопухолевых функций Т-клеток (U.S. патент № 8008449; Wang et al., 2014). Клиническая безопасность и эффективность ниволумаба при различных формах рака описаны в публикациях Wang *et al.*, *Cancer Immunol Res.* 2014, 2, 846-56; Page *et al.*, *Ann. Rev. Med.*, 2014, 65, 185-202; и Weber, *et al.*, *J. Clin. Oncology*, 2013, 31, 4311-4318. Ниволумаб продемонстрировал активность при различных прогрессирующих солидных опухолях, включая почечно-клеточную карциному (почечную аденокарциному или гипернефрому), меланому и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (Topalian *et al.*, 2012; Topalian *et al.*, 2014; Drake *et al.*, 2013; WO 2013/173223).

[0058] Моноклональное антитело ниволумаб содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. Ниволумаб имеет дисульфидные связи внутри тяжелой цепи в положениях 22-96, 140-196, 254-314, 360-418, 22"-96", 140"-196", 254"-314" и 360"-418"; дисульфидные связи внутри легкой цепи в положениях 23'-88', 134'-194', 23'''-88''' и 134'''-194'''; дисульфидные связи между тяжелой и легкой цепью в положениях 127-214', 127"-214'", дисульфидные связи между тяжелой цепью в положениях

219-219" и 222-222"; и сайты N-гликозилирования (H CH₂ 84,4) в положениях 290, 290".

[0059] В других вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области (VR) ниволумаба. Переменная область тяжелой цепи (V_H) ниволумаба содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 3, а переменная область легкой цепи (V_L) ниволумаба содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 4. Антитело ниволумаб к PD-1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7 соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 соответственно.

[0060] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, описанное и/или полученное в соответствии с патентом США № 8008449 или 8779105, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Например, в одном варианте осуществления антитело к PD-1 выбрано из 5C4 (обозначаемого в данном документе как ниволумаб), 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, описанных в патенте США № 8008449, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антитела к PD-1 17D8, 2D3, 4H1, 5C4 и 4A11 все направлены против PD-1 человека, специфически связываются с PD-1 и не связываются с другими членами семейства CD28. Последовательности и области CDR для этих антител представлены в патенте США № 8008449, в частности, ФИГ. 1 - ФИГ. 12; все они полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[0061] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 для применения в способах, описанных в настоящем документе, представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело IgG4 (S228P), направленное против рецептора PD-1 поверхности клеток человека (запрограммированная гибель-1 или запрограммированная клеточная гибель-1), и описано, например, в патентах США № 8354509 и 8900587. Пембролизумаб упоминается как h409A11 в международной патентной публикации № WO 2008/156712 A1, патенте США №№ 8354509, 8900587 и 8952136, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Пембролизумаб имеет иммуноглобулин G4, анти-(белок PDCD1 человека (запрограммированная гибель клеток 1)) (моноклональная тяжелая цепь *Mus musculus* человека), дисульфид с моноклональной легкой цепью *Mus musculus* человека, димерную структуру. Структура пембролизумаба также может быть описана как иммуноглобулин G4, анти-(человеческая запрограммированная гибель клеток 1); гуманизованный мышинный моноклональный

[228-L-пролин(H10— S>P)]γ4 тяжелой цепи (134-218')-дисульфид с гуманизированным мышинным моноклональным димером к легкой цепи (226-226':229-229')- бисдисульфид. Пембролизумабу присвоен регистрационный номер CAS 1374853-91-4, он также известен как ламбролизумаб, МК-3475 и SCH— 900475. Клиническая безопасность и эффективность пембролизумаба при различных формах рака описаны в публикациях Fuerst, *Oncology Times*, 2014, 36, 35-36; Robert, *et al.*, *Lancet*, 2014, 384, 1109-17; и Thomas, *et al.*, *Exp. Opin. Biol. Ther.*, 2014, 14, 1061-1064. Моноклональное антитело пембролизумаб содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, как показано ниже с информацией о дисульфиде и гликозилировании.

Тяжелая цепь

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTPTNYMYWVRQAPGQGLEWMGG	50
INPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRD	100
YRFDMGFDYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK	150
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT	200
YTCNVNDHKPSNTKVDKPVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT	250
LMI SRTPEVTCVVVDVSDPEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQPNSTY	300
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTT	350
LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL	400
DGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	447

Легкая цепь

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRL	50'
LIYLA SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQHSRDLPL	100'
TFGGGTKVEIKPTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNLFYPREAKV	150'
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV	200'
THQGLSSPVTKSFNRGEC	218'

Дисульфидные мостики

22-96	22''-96''	23'-92'	23'''-92'''
134-218'	134'''-218'''	138'-198'	138'''-198'''
147-203	147'''-203'''	226-226''	229-229''
261-321	261'''-321'''	367-425	367'''-425'''

Сайты гликозилирования (N)

Asn-297	Asn-297''
---------	-----------

[0062] В других вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит CDR или VR тяжелой и легкой цепи пембролизумаба. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) пембролизумаба содержит последовательность аминокислотных остатков с 20 по 446 SEQ ID NO: 11, а варибельная область легкой цепи (V_L) содержит последовательность, показанную в SEQ ID NO: 14. Человеческое антитело к PD-1 пембролизумаб содержит три CDR легкой цепи SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17 и три CDR тяжелой цепи SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20.

[0063] В других вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой

антитело, раскрытое в патенте США № №№ 8354509, 8900587 и 8952136, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В другом варианте осуществления антитела к PD-1 и другие ингибиторы PD-1 включают антитела, описанные в патенте США №№ 8287856, 8580247 и 8168757 и публикациях патентных заявок США №№ 2009/0028857 A1, 2010/0285013 A1, 2013/0022600 A1 и 2011/0008369 A1, содержание которых включено в качестве ссылки в данный документ во всей их полноте.

[0064] Антитела к PD-1 для применения в раскрытых композициях, способах и применениях также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-1 человека с любым антителом к PD-1, раскрытым в настоящем документе, например, ниволумаб (см., например, патенты США № 8008449 и 8779105; WO 2013/173223). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 связывает тот же самый эпитоп, что и любое из описанных в данном документе антител к PD-1, например, ниволумаб. Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что эти моноклональные антитела связываются с одним и тем же эпитопным участком антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этим конкретным эпитопным участком. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, очень похожие на свойства эталонного антитела, например, ниволумаба, благодаря их связыванию с одним и тем же эпитопным участком PD-1. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их способности к перекрестному конкурированию с ниволумабом в стандартных анализах связывания PD-1, таких как анализ Вiasore, анализы ИФА или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0065] В определенных вариантах осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с человеческим PD-1 или связываются с одной и той же эпитопной областью человеческого антитела к PD-1, например, ниволумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения людям эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные, или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники.

[0066] В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, раскрытое в патенте США № № 8,735,553 В, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой коммерчески доступное моноклональное антитело, такое как

клоны J43 к m-PD-1 (кат. № BE0033-2) и RMPI-14 (кат. № BE0146) (Bio X Cell , Inc., Западный Ливан, Нью-Хэмпшир, США).

[0067] Последовательности антител к PD-1, рассмотренные и упомянутые в предыдущих вариантах осуществления, обобщены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Аминокислотная последовательность антитела к PD-1.	
Идентификатор	Последовательность (однобуквенные символы аминокислот)
SEQ ID NO: 1	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGNHWVRC A PGKGLEWVAV IWYDGSKRY Y 60
тяжелая цепь	ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATKD DYWGQGTLV T VSSASTKGPS 120
ниволумаба	VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFRAVL QSSGLYSLSS 180
	VVTVPSSSLG TKTYTCNV DH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP 240
	KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT 300
	VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC 360
	LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LQSDGSEFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV 420
	MHEALHNHYT QKLSLSLGLK 440
SEQ ID NO: 2	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQK P GQAPRLLIYD AGNRATGIPA 60
легкая цепь	RFSGSGSGTD FTLTISSELP EDFAVYYCQQ SSNQPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP 120
ниволумаба	SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT 180
	LSKADYEKHK VYACEVTHGQ LSSPVTKSFN RGE C 214

Таблица 1, продолжение

Аминокислотная последовательность антигена к PC-1	
Идентификатор	Последовательность (однобуквенные символы аминокислот)
SEQ ID NO: 3 вариантная тяжелая цепь ниволумаба	QVQLVESGGG VVQPRSLRL DCKASGITPE NSGMNIVRQA FQKLEWYAV INYDGSKRYV 60 ADSVKDRPTI SHDKSKNTLP LQMSLRAED TAVYYCATKD DYWQQTLLVT VSE 113
SEQ ID NO: 4 вариантная легкая цепь ниволумаба	EIVLTQSPAT LELSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP QAPRLLIYD ASNRATGIPA 60 RPSGSGSGTD FTLTISLEP EDFAVYYCQ SSNIPRTPOQ GTKVEIK 107
SEQ ID NO: 5 тяжелая цепь CDR1 ниволумаба	NSGMN 5
SEQ ID NO: 6 тяжелая цепь CDR2 ниволумаба	VIVYDGSKY YADSVKQ 17
SEQ ID NO: 7 тяжелая цепь CDR3 ниволумаба	NDGY 4
SEQ ID NO: 8 легкая цепь CDR1 ниволумаба	RASQSVSSYL A 11
SEQ ID NO: 9 легкая цепь CDR2 ниволумаба	DASNRAT 7
SEQ ID NO: 10 легкая цепь CDR3 ниволумаба	QSSNIPRT 9
SEQ ID NO: 11 тяжелая цепь пембролизумаба	NAVLGQLLPCLVTPFSCVLSQ VQLVQSGVEV KKPQASVKVE CKASGYTFTM YINYNVRQAP 60 QQGLEHNGGI NPSKGGTHPM EKFMRVTLF TDSSTTTAYM ELKSLQPDPT AVYYCARRDY 120 RFLNGFDYNG QGITVTYSSA STKGPSVFFL APCSRSTSES TAALGCLVID YTFEPVTYVW 180 NSGALTSQVH TFPVAVLQSSQ LYSLSVSVTV PSSSLQTKTY TCMVDKPKH TKVDERVESK 240 YQPPCPPCA PEFLOGPSVF LPPPKFDTL MISRTPEVTC VVVDVSGQEDF EVQFINHYVDG 300 YEVKNAKTKP RESQPNSTYK VVSVLTVLRQ DNLNGKEYKC KVENKGLPSS IEKDISKAKG 360 QPREPOVYTL PPSQERNTHM QVSLTCLVKG PYPEDIAVEN ESNQQPEHHY KITPPVLDSG 420 GSPFLYSRLT VDESRNQGMN VPSCSVMHEA LHHNYTQKSL SLSLGK 466
SEQ ID NO: 12 тяжелая цепь пембролизумаба	QVQLVQSGVL VKKPQASVKV SCKASGYTFT YINYNVRQA FQGLEHNGG INPSNGSTHF 60 NEKPKNRVTL TIDSSFTTAY MELKSLQPDPT TAVYYCAPRD YRFDNGPDYV GQQTIVTVSS 120 ASTKGPSVFF LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYPPEPVTVS WNSGALTSQV HEPPAVLQSS 180 GLYSLSVSVT VPSSSLQTKT YTCMVDKPKS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLOGPSV 240 FLPPPKEKDT LMISRTPEVT CVVDVGGQED FEVQFINHYVD GVEYHNAKTK PREEQPNSTY 300 RVVSVLTVLR QDNLNGKEYK KVENKGLPSS IEKTISKAK GQPREQVYTL LPPSQEDMTK 360 NQVSLTCLVE GPYPEDIAVE WESNQPEHNN YKITPPVLDS DGSPFLYSRL TVDKSRKQSG 420 NVPSCSVMHE ALHHNYTQKS LSLSLGK 467
SEQ ID NO: 13 аминокислота легкой цепи пембролизумаба	MAVQLLGLL VLFPAHRC EIVLTQSPATL SLEPGERATL SCRASKVST SGYSYLHWYQ 60 QKIQQAPRLL IYLAAYLESQ VPARPSGSGS GTDPTLTIES LEPEDFAVYY QHSRDLPLT 120 PGQTKVEIK 130
SEQ ID NO: 14 легкая цепь пембролизумаба	MAVQLLGLL VLFPAHRC EIVLTQSPATL SLEPGERATL SCRASKVST SGYSYLHWYQ 60 QKIQQAPRLL IYLAAYLESQ VPARPSGSGS GTDPTLTISS LEPEDFAVYY QHSRDLPLT 120 PGQTKVEIK RTVAAPSVEI PPSDEQLKS GTASVCLLN NFTPREAKVQ NKVDNALQSG 180 NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KMKVYACEVT HQGLSSPVTK SPMRQEC 237

Таблица 1, продолжение

Аминокислотная последовательность антитела к PD-1	
Идентификатор	Последовательность (однобуквенные символы аминокислот)
SEQ ID NO: 15 легкая цепь CDR1 пембролизумаба	RASKGVSTSG YSYLR 15
SEQ ID NO: 16 легкая цепь CDR2 пембролизумаба	LASYLES 7
SEQ ID NO: 17 легкая цепь CDR3 пембролизумаба	QHSRDLPLT 9
SEQ ID NO: 18 тяжелая цепь CDR1 пембролизумаба	NYVMY 5
SEQ ID NO: 19 тяжелая цепь CDR2 пембролизумаба	GINPSKGGTN FNEKFK 18
SEQ ID NO: 20 тяжелая цепь CDR3 пембролизумаба	RDYRFDMGFD Y 11

[0068] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой биологический препарат, не содержащий антител, такой как слитый белок. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (AstraZeneca).

[0069] Ингибитор PD-1 также может быть малой молекулой или пептидом, или производным пептида, таким как описанные в патенте США №№ 8907053, 9096642, и 9044442 и публикации заявки на патент США № US 2015/0087581; соединения и производные 1,2,4-оксадиазола, такие как описанные в публикации заявки на патент США № 2015/0073024; циклические пептидомиметические соединения и производные, такие как, описанные в публикации заявки на патент США № US 2015/0073042; циклические соединения и производные, такие как описанные в публикации заявки на патент США № US 2015/0125491; соединения и производные 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола, такие как соединения, описанные в публикации международной патентной заявки № WO 2015/033301; соединения и производные на основе пептидов, такие как описанные в публикациях международных патентных заявок №№ WO 2015/036927 и WO 2015/04490, или соединения и производные на основе макроциклических пептидов, такие как

описанные в публикации заявки на патент США № US 2014/0294898; описание каждой из которых из полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0070] Используемый в данном документе термин «ингибитор PD-L1/L2» может представлять собой любой ингибитор PD-L1 или PD-L2 или блокатор PD-L1 или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 выбран из одного из ингибиторов или блокаторов PD-L1 или PD-L2, описанных в настоящем документе. Термины «ингибитор» и «блокатор» применяются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении ингибиторов PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 относится к антителам или их антигенсвязывающим частям, антигенсвязывающим фрагментам, вариантам, конъюгатам или их биоаналогам. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат, сокристалл или пролекарство.

[0071] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой антитело к PD-L1 или к PD-L2, его антигенсвязывающий фрагмент или его антигенсвязывающую часть, включая Fab-фрагменты или одноцепочечные переменные фрагменты (scFv). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 или к PD-L2 конкурирует за связывание и/или связывается с эпитопом на PD-L1 и/или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 или PD-L2 представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 или PD-L2 представляет собой поликлональное антитело. В любом из композиций, способов или применений, описанных в настоящем документе, «антитело» PD-L1/L2 включает антигенсвязывающую часть или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с рецептором PD-L1/L2 и проявляет функциональные свойства, сходные со свойствами цельных антител в отношении ингибирования связывания и положительной регуляции иммунной системы.

[0072] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 является селективным в отношении PD-L1 в том смысле, что ингибитор связывается или взаимодействует с PD-L1 при существенно более низких концентрациях, чем он связывается или взаимодействует с другими рецепторами, включая рецептор PD-L2.

[0073] Поскольку антитело к PD-1 и антитело к PD-L1 нацелены на один и тот же сигнальный путь, и в клинических испытаниях было показано, что они демонстрируют одинаковые уровни эффективности при различных видах рака, включая почечно-клеточную карциному (см. Brahmer *et al.* (2012) *N Engl J Med* 366:2455-65; Topalian *et al.* (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; WO 2013/173223), антитело к PD-L1 может быть заменено

на антитело к PD-1 в любом из описанных в данном документе терапевтических способов. Антитела к PD-L1 известны в данной области техники и могут быть использованы в способах и применениях, описанных в настоящем документе. Неограничивающие примеры антител к PD-L1, применимых в композициях, способах и применениях, описанных в настоящем документе, включают антитела, раскрытые в патенте США № 9580507. Было продемонстрировано, что моноклональные антитела человека к PD-L1, раскрытые в патенте США № 9580507, обладают одной или несколькими из следующих характеристик: (a) связывание с PD-L1 человека с KD 1×10^7 М или менее, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) увеличение пролиферации Т-клеток в анализе смешанной реакции лимфоцитов (MLR); (c) увеличение продукции интерферона- γ в анализе MLR; (d) увеличение секреции IL-2 в анализе MLR; (e) стимулирование гуморального ответа; и (f) обратное действие Т-регуляторных клеток на эффекторные Т-клетки и/или дендритные клетки.

[0074] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, выбран из BMS-936559 (также известного как 12A4, MDX-1105; см., например, патент США № 7943743 и WO 2013/173223), дурвалумаба (AstraZeneca; также известного как IMFINZI™), MEDI-4736; см. WO 2011/066389), атезолизумаба (Roche; также известный как TECENTRIQ®; MPDL3280A, RG7446; см. ETS 8,217,149; см. также, Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000), авелумаба (Pfizer; также известный как BAVENCIO®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO 2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. W02016/149201), KN035 или энвафолимаба (3D Med/Alphamab; см. Zhang *et al.*, Cell Discov. 7:3 (March 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см. *например*, WO 2017/034916), CK-301 или косибелимаба (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik *et al.*, AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)), AUNP12 (Aurigene) и CA-170 (Aurigene/Curis).

[0075] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, выбран из BMS-936559, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба, STI-1014, CX-072, энвафолимаба, LY3300054, косибелимаба, AUNP12 (Aurigene) и CA-170. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой BMS-936559. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой STI-1014. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой CX-072. В

некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой энвафолимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой LY3300054. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой косибелимаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой AUNP12. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой CA-170. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой BMS-986189 (Bristol-Myers Squibb)

[0076] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, представляет собой дурвалумаб. Дурвалумаб, также известный как MEDI4736 или IMFINZI™, представляет собой моноклональное антитело IgG1 каппа человека к PD-L1, производимое Medimmune, LLC, Gaithersburg, Md., дочерней компанией AstraZeneca plc, и раскрыт в патенте США № 8779108 или публикации заявки на патент США № 2013/0034559, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Клиническая эффективность дурвалумаба (MEDI4736, SEQ ID NO:30 и SEQ ID NO:31) описана в: Page *et al.*, *Ann. Rev. Med.*, 2014, 65, 185-202; Brahmer, *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 5s (supplement, abstract 8021), and McDermott, *et al.*, *Cancer Treatment Rev.*, 2014, 40, 1056-64.

[0077] Моноклональное антитело дурвалумаб содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. Моноклональное антитело дурвалумаб включает дисульфидные связи в положениях 22-96, 22'' 96'', 23'-89', 23'''-89''', 135'-195', 135'''-195''', 148-204, 148''-204'', 215'-224, 215'''-224'', 230-230'', 233-233'', 265-325, 265''-325'', 371-429 и 371''-429''; и сайты N-гликозилирования в положениях Asn-301 и Asn-301''.

[0078] В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области (VR) дурвалумаба. Переменная область тяжелой цепи (V_H) дурвалумаба содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 32 (соответствующую SEQ ID NO: 72 в патенте США № 8779108, а переменная область легкой цепи (V_L) содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 33 (соответствующую SEQ ID NO: 77 в патенте США № 8779108). Антитело дурвалумаб к PD-L1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 36 соответственно (соответствующие SEQ ID NO: 23, 24 и 25 в патенте США № 8779108 соответственно), и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39

соответственно (соответствующие SEQ ID NO: 28, 29 и 30 в патенте США № 8779108 соответственно).

[0079] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, представляет собой атезолизумаб. Атезолизумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к PD-L1 (также известное как TECENTRIQ®, MPDL3280A или RG7446, производимое Genentech, Inc., дочерней компанией Roche) и раскрыт, например, в патенте США № 8217149, публикации заявки на патент США №№ 2010/0203056 A1, 2013/0045200 A1, 2013/0045201 A1, 2013/0045202 A1 или 2014/0065135 A1, содержание каждой из которых включено в качестве ссылки в данный документ во всей их полноте.

[0080] Моноклональное антитело атезолизумаб содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65. Атезолизумаб имеет дисульфидные связи внутри тяжелой цепи (C23-C104) в 22-96, 145-201, 262-322, 368-426, 22"-96", 145"-201", 262"-322" и 368"-426"; дисульфидные связи внутри легкой цепи (C23-C104) в 23'-88', 134'-194', 23"'-88" и 134"'-194"; дисульфидные связи внутри тяжелой легкой цепи (h 5-CL 126) в положениях 221-214' и 221"-214"; дисульфидные связи внутри тяжелой цепи (h 11, h 14) в 227-227" и 230-230"; и сайты N-гликозилирования (H CH₂ N84.4>A) в положениях 298 и 298'.

[0081] В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области (VR) атезолизумаба. Переменная область тяжелой цепи (V_H) атезолизумаба содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 66 (соответствующую SEQ ID NO: 20 в патенте США № 8217149, а переменная область легкой цепи (V_L) атезолизумаба содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 67 (соответствующую SEQ ID NO: 21 в патенте США № 8217149). Антитело атезолизумаб к PD-L1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 68 (GFTFSX₁SWIH, соответствующей SEQ ID NO: 1 в патенте США № 8217149)), SEQ ID NO: 69 (AWIX₂PYGGSX₃YYADSVKG, соответствующей SEQ ID NO: 2 в патенте США № 8217149) и SEQ ID NO: 70 (RHWPGGFDY, соответствующей SEQ ID NO: 3 в патенте США № 8217149), дополнительно где X₁ представляет собой D или G, X₂ представляет собой S или L, и X₃ представляет собой T или S) соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 71 (RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A, соответствующей SEQ ID NO: 8 в патенте США № 8217149), SEQ

ID NO: 72 (SASX₉LX₁₀S, соответствующей SEQ ID NO: 9 в патенте США № 8217149) и SEQ ID NO: 73 (QQX₁₁X₁₂X¹³X₁₄PX₁₅T) (соответствующей SEQ ID NO: 10 в патенте США № 8217149), дополнительно где: X представляет собой D или V; X₅ представляет собой V или I; X₆ представляет собой S или N; X₇ представляет собой A или F; X₈ представляет собой V или L; X₉ представляет собой F или T; X₁₀ представляет собой Y или A; X₁₁ представляет собой Y, G, F или S; X₁₂ представляет собой L, Y, F или W; X₁₃ представляет собой Y, N, A, T G, F или I, X₁₄ представляет собой H, V, P, T или I, и X¹⁵ представляет собой A, W, R, P или T соответственно.

[0082] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 для использования в способах и применениях, описанных в настоящем документе, представляет собой авелумаб. Авелумаб, также известный как BAVENCIO® или MSB0010718C, производимый Merck KGaA/EMD Serono, представляет собой ламбда-моноклональное антитело IgG1 человека к PD-L1 и раскрыт в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1, содержание которой включено в данный документ в качестве ссылки во всей своей полноте.

[0083] Моноклональное антитело авелумаб содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75. Авелумаб имеет дисульфидные связи внутри тяжелой цепи (C23-C104) в положениях 22-96, 147-203, 264-324, 370-428, 22"-96", 147"-203", 264"-324" и 370"-428"; дисульфидные связи внутри легкой цепи (C23-C104) в положениях 22'-90', 138'-197', 22'''-90''' и 138'''-197'''; дисульфидные связи внутри тяжелой цепи (h 5-CL 126) в положениях 223-215' и 223"-215'''; дисульфидные связи внутри легкой цепи (h 11, h 14) в положениях 229-229" и 232-232"; сайты N-гликозилирования (H CH₂ N84.4) в положениях 300, 300"; фукозилированные сложные биантенные гликаны СНО-типа; и отщепление С-концевого лизина H CHS K2 в положениях 450 и 450'.

[0084] В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 содержит CDR тяжелой и легкой цепи или переменные области (VR) авелумаба. Переменная область тяжелой цепи (V_H) авелумаба содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 76 (соответствующую SEQ ID NO: 24 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1), а переменная область тяжелой цепи (V_L) ниволумаба содержит аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 77 (соответствующую SEQ ID NO: 25 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1). Антитело авемаб к PD-L1 содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 78 (соответствующей SEQ ID NO: 15 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1), SEQ ID NO: 79 (соответствующей SEQ ID NO: 16 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917

A1) и SEQ ID NO: 80 (соответствующей SEQ ID NO: 17 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1) соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 81 (соответствующей SEQ ID NO: 18 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1), SEQ ID NO: 82, (соответствующей SEQ ID NO: 19 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1) и SEQ ID NO: 82 (соответствующей SEQ ID NO: 20 в публикации заявки на патент США № US 2014/0341917 A1) соответственно.

[0085] В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MDX-1105, также известное как BMS-935559, которое раскрыто в патенте США № 7943743 B2, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 выбрано из любых антител к PD-L1, раскрытых в патенте США № 7943743 B2, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0086] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой коммерчески доступное моноклональное антитело, такое как клон 10F.9G2 INVIVOMAB антитело к m-PD-L1 (номер в каталоге BE0101, Bio X Cell, Inc., Западный Ливан, Нью-Гэмпшир, США) или AFFYMETRIX EBIOSCIENCE (M1H1). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L2 представляет собой коммерчески доступное моноклональное антитело, такое как BIOLEGEND 24F. 10C12 Mouse IgG2a, изотип к (№ по каталогу 329602 Biolegend, Inc., Сан-Диего, Калифорния), антитело к PD-L2 SIGMA (№ по каталогу SAB3500395, Sigma-Aldrich Co, Сент-Луис, Миссури).

[0087] Антитела к PD-L1 для применения в раскрытых композициях и способах также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с PD-L1 человека и перекрестно конкурируют за связывание с PD-L1 человека с любым антителом к PD-L1, раскрытым в настоящем документе, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител к PD-L1, описанных в настоящем документе, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что эти антитела связываются с одним и тем же эпитопным участком антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этим конкретным эпитопным участком. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, очень похожие на свойства эталонного антитела, например, атезолизумаба и/или авелумаба, благодаря их связыванию с одним и тем же эпитопным участком PD-L1. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их

способности к перекрестному конкурированию с атезолизумабом и/или авелумабом в стандартных анализах связывания PD-L1, таких как анализ Biacore, анализы ИФА или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0088] В определенных вариантах осуществления антитела, которые перекрестно конкурируют за связывание с PD-L1 человека или связываются с той же эпитопной областью антитела PD-L1 человека, что и атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, представляют собой моноклональные антитела. Для введения людям эти перекрестно конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники.

[0089] Антитела к PD-L1, подходящие для использования в раскрытых композициях и способах, представляют собой антитела, которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1 и ингибируют иммуносупрессивное действие сигнального пути PD-1. В любой из композиций или способов, описанных в настоящем документе, «антитело» к PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с PD-L1 и проявляет функциональные свойства, сходные со свойствами цельных антител в отношении ингибирования связывания с рецептором и положительной регуляции иммунной системы. В определенных вариантах осуществления антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с PD-L1 человека.

[0090] Антитело к PD-L1, подходящее для описанных в данном документе способов и применений, может представлять собой любое антитело к PD-L1, которое специфически связывается с PD-L1, например, антитела, которые перекрестно конкурируют с дурвалумабом, авелумабом или атезолизумабом за связывание с PD-1 человека, например, антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и дурвалумаб, авелумаб или атезолизумаб.

[0091] Последовательности антител к PD-L1, упомянутые в предыдущих вариантах осуществления, обобщены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Аминокислотная последовательность антитела к PD-L1	
Идентификатор	Последовательность (однобуквенные символы аминокислот)
SEQ ID NO: 30	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAK IKQDGSSEKYY 60
тяжелая цепь	VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG GWPFGELAFDY WGQGTLLVTVS 120
дурвалумаба	SASTKGPSVP PLAPSSKSTS GGTAALGCLV NDYFPRPVTV SWNSGALTSG VHTPPAVLQS 180
(MEDI4736)	SGLYSLSSV TVPSSSLGTQ TYICNVMHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEPEG 240
	GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHK AKTKPREEQY 300
	NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIERTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE 360
	EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVENESNGQ PEKNYKTTTP VLDSGGSFPL YSKLTVDKSR 420
	WQCGNVPSCS VMHEALHNNH TQKSLSLSPG K 451
SEQ ID NO: 31	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAK EIVLTQSPGT 60
легкая цепь	LSLSPGERAT LSCRASQRVS SSYLAWYQQK PQQAPRLLIY DASSRATGIP DRFSGSGSGT 120
дурвалумаба	DFTLTISRLE PEQFAVYYCQ QYGLPWTFG QGTVKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT 180
(MEDI4736)	ASVVCLLNPF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH 240
	KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGE
SEQ ID NO: 32	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAK IKQDGSSEKYY 60
вариабельная	VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG GWPFGELAFDY WGQGTLLVTVS 120
тяжелая цепь	S 121
дурвалумаба	
(MEDI4736)	
SEQ ID NO: 33	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQRVS SSYLAWYQQK PQQAPRLLIY DASSRATGIP 60
вариабельная	DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEQFAVYYCQ QYGLPWTFG QGTVKVEIK 108
легкая цепь	
дурвалумаба	
(MEDI4736)	
SEQ ID NO: 34	RYWMS 5
тяжелая цепь	
CDR1	
дурвалумаба	
(MEDI4736)	
SEQ ID NO: 35	NIKQDGSERY YVDSVKG 17
тяжелая цепь	
CDR2	
дурвалумаба	
(MEDI4736)	
SEQ ID NO: 36	EGGWPGELAF DY 12
тяжелая цепь	
CDR3	
дурвалумаба	
(MEDI4736)	

Таблица 2, продолжение

Аминокислотная последовательность антитела к PD-L1.		
Идентификатор	Последовательность (однобуквенные символы аминокислот)	
SEQ ID NO: 37 легкая цепь CDR1 дурвалумаба (MEDI4736)	RASQVSSSY LA	12
SEQ ID NO: 38 легкая цепь CDR2 дурвалумаба (MEDI4736)	DASSRAT	7
SEQ ID NO: 39 легкая цепь CDR3 дурвалумаба (MEDI4736)	QQYGLPWT	9
SEQ ID NO: 40 альтернативная тяжелая цепь CDR1 дурвалумаба	TYSMH	5
SEQ ID NO: 41 альтернативная тяжелая цепь CDR2 дурвалумаба	SISSSDYIY YADSVKG	17
SEQ ID NO: 42 альтернативная тяжелая цепь CDR3 дурвалумаба	DLVTSMVAPD Y	11
SEQ ID NO: 43 альтернативная легкая цепь CDR1 дурвалумаба	SGDALPQKYV F	11
SEQ ID NO: 44 альтернативная легкая цепь CDR2 дурвалумаба	EDSKRPS	7
SEQ ID NO: 45 альтернативная легкая цепь CDR3 дурвалумаба	YSTDRSGNHR V	11
SEQ ID NO: 46 альтернативная тяжелая цепь CDR1 дурвалумаба	SYWMS	5
SEQ ID NO: 47 альтернативная тяжелая цепь CDR2 дурвалумаба	MIKQDGGGQY YVDSVKG	17
SEQ ID NO: 48 альтернативная тяжелая цепь CDR3 дурвалумаба	DWNYGYDMD V	11

Таблица 2, продолжение

Аминокислотная последовательность антитела к PD-L1	
Идентификатор	Последовательность (однобуквенные символы аминокислот)
SEQ ID NO: 49 альтернативная легкая цепь CDR1 дурвалумаба	RASQEVSSNY LA 12
SEQ ID NO: 50 альтернативная легкая цепь CDR2 дурвалумаба	GTSSRAT 7
SEQ ID NO: 51 альтернативная легкая цепь CDR3 дурвалумаба	QQYGSSIPT 9
SEQ ID NO: 52 альтернативная тяжелая цепь CDR1 дурвалумаба	TYSMN 5
SEQ ID NO: 53 альтернативная тяжелая цепь CDR2 дурвалумаба	SISSSGDYIY YADSVKG 17
SEQ ID NO: 54 альтернативная тяжелая цепь CDR3 дурвалумаба	DLVTSMYAPD Y 11
SEQ ID NO: 55 альтернативная легкая цепь CDR1 дурвалумаба	SGDALPQKY F 11
SEQ ID NO: 56 альтернативная легкая цепь CDR2 дурвалумаба	EDSKRPS 7
SEQ ID NO: 57 альтернативная легкая цепь CDR3 дурвалумаба	YSTRSGNHR V 11
SEQ ID NO: 58 альтернативная тяжелая цепь CDR1 дурвалумаба	EYWM 5
SEQ ID NO: 59 альтернативная тяжелая цепь CDR2 дурвалумаба	NIKQGGSEKY YVDEVKG 17
SEQ ID NO: 60 альтернативная тяжелая цепь CDR3 дурвалумаба	EGCWPGELAP DY 12

Таблица 2, продолжение

Аминокислотная последовательность антитела к PD-L1		
Идентификатор	Последовательность (однобуквенные символы аминокислот)	
SEQ ID NO: 61 альтернативная легкая цепь CDR1 дурвалумаба	RASQRVSSSY LA	12
SEQ ID NO: 62 альтернативная легкая цепь CDR2 дурвалумаба	DASSRAT	7
SEQ ID NO: 63 альтернативная легкая цепь CDR3 дурвалумаба	QQYGSPLPT	9
SEQ ID NO: 64 тяжелая цепь атеволизумаба (MPDL3280A)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTPS DSWINWVQA PGKLEWVAV ISFYGGSTYY 60 ADSYKGRFTI SADSISNTAY LQMSLRAED TAVYYCARH WPGGFDYWGQ GTLVTVSAAS 120 TKQPSVFFLA PRSKTSQGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWH SGALTISQVHT PPAVLQSSGL 180 YSLSSVVTVP ESSLGTQTYI SWYMRKPSKT KYDKKVEPKS CDRHTCPPC PAVELGGFS 240 VPLPPFDPKD TIKIERTPEV TCVVVDVSHH DPEVKFIMYV LGVEVIMAKT KPREEQYAST 300 YKVVSVLTVL HQDWLAKKEY KCKVSNKALP APIERTISKA KQGPKEPQVY TLPPSRKENT 360 KIQVELTCLV KGFYPEDIAV EWEENQOPIE NYKTTTPPYLD EDGSPFLYSK LTVDKSRNQQ 420 GIVFACSVNH EALHNEYTQK SLSLSPGK 448	
SEQ ID NO: 65 легкая цепь атеволизумаба (MPDL3280A)	DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKQ GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS 60 RPSGDSGSDT PTLTISLQF EDFATYYCQO YLYHPATPQQ GTKVEIKRTV AAPSVPLPPP 120 EDEQLKSGTA SYVCLLENFY PREAKVQMKV DNALQSGDSQ EKVTEQDSK STYSLSTLT 180 LSKADYKHK VYACEVTHQQ LSPFVTKSPH ROEC 214	
SEQ ID NO: 66 вариабельная тяжелая цепь атеволизумаба (MPDL3280A)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTPS DSWINWVQA PGKLEWVAV ISFYGGSTYY 60 ADSYKGRFTI SADSISNTAY LQMSLRAED TAVYYCARH WPGGFDYWGQ GTLVTVSA 118	
SEQ ID NO: 67 вариабельная легкая цепь атеволизумаба (MPDL3280A)	DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKQ GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS 60 RPSGDSGSDT PTLTISLQF EDFATYYCQO YLYHPATPQQ GTKVEIKR 108	
SEQ ID NO: 68 тяжелая цепь HVR-H1 атеволизумаба (MPDL3280A)	GFTPSXSWH	10
SEQ ID NO: 69 тяжелая цепь MVR-H2 атеволизумаба (MPDL3280A)	AWIXPYQDSK YYADSVKG	18
SEQ ID NO: 70 тяжелая цепь HVR-H3 атеволизумаба (MPDL3280A)	RHNPPGGFDY	9
SEQ ID NO: 71 тяжелая цепь HVR-L1 атеволизумаба (MPDL3280A)	RASQKXKXKX A	11
SEQ ID NO: 72 тяжелая цепь HVR-L2 атеволизумаба (MPDL3280A)	EASXLXS	7

[0092] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой малую молекулу.

[0093] В некоторых вариантах осуществления, где способы и применения для лечения

рака включают введение соединения **A** и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного, доксорубицин или его фармацевтически приемлемая соль или производное представляют собой гидрохлорид доксорубицина. Доксорубицина гидрохлорид является общим названием для (8S,10S)-10-[(3-амино-2,3,6-тридеокси- α -L-ликсо-гексопиранозил)окси]-8-гликолоил-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендиона гидрохлорида. Это антрациклиновый ингибитор топоизомеразы, выделенный из *Streptomyces peucetius var caesius*. Молекулярная формула лекарственного средства $C_{27}H_{29}NO_{11}$ HCl с молекулярной массой 579,99. Торговое название – адриамицин. Он выпускается в виде лиофилизированного порошка или солевого раствора, который можно вводить внутривенно в дозе 60–75 мг/м² с интервалом примерно в 3 недели.

[0094] В некоторых вариантах осуществления доксорубицин или его фармацевтически приемлемая соль или производное выбраны из морфолино-доксорубицина, цианоморфолино-доксорубицина, 2-пирролино-доксорубицина и дезоксидоксорубицина или их фармацевтически приемлемых солей.

[0095] Для снижения токсичности были получены различные формы доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В некоторых вариантах осуществления доксорубицин или его фармацевтически приемлемая соль или производное представляют собой пегилированный доксорубицин, инкапсулированный в липосомы, продаваемый под торговым названием Doxil. В некоторых вариантах осуществления доксорубицин или его фармацевтически приемлемая соль или производное представляет собой липосомальный доксорубицин без пегилирования, продаваемый под торговым названием Myocet. В некоторых вариантах осуществления доксорубицин или его фармацевтически приемлемая соль или производное представляет собой доксорубицин, модифицированный реактивной линкерной молекулой, которая избирательно связывается с альбумином при инъекции (известной как «альдоксорубицин»). Липосомы представляют собой микроскопические везикулы, состоящие из двойного слоя фосфолипидов, которые способны инкапсулировать активные лекарственные средства. Липосомы STEALTH® от DOXIL® изготовлены из поверхностно-связанного метоксиполиэтиленгликоля (MPEG), процесс которого часто называют пегилированием, для защиты липосом от обнаружения системой мононуклеарных фагоцитов (MPS) и для увеличения времени циркуляции крови. Липосомы STEALTH® имеют период полураспада около 55 часов у человека. Они стабильны в крови, и прямое измерение липосомального доксорубицина показывает, что по меньшей мере 90% лекарственного средства остается инкапсулированным в липосомах во время циркуляции.

[0096] Используемые в данном документе термины «приблизительно» или «примерно»

имеют значение в пределах 20% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» относится к значениям в пределах 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от заданного значения.

3. Описание иллюстративных способов и применений

[0097] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб.

[0098] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб.

[0099] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **B** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб.

[00100] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **C** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб.

[00101] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака в комбинации с ингибитором PDx. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с ингибитором PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство содержит соединение **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на его основе.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль, является такой, как описано в данном документе.

[00102] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарства для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарства в производстве лекарственного средства для лечения рака, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с ингибитором PDx. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарства в производстве лекарственного средства для лечения рака, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с доксорубицином или его фармацевтически приемлемой солью или производным. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство содержит метаболит соединения **A** или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию на его основе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая метаболит соединения **A** или его фармацевтически приемлемую соль, является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления метаболит соединения **A** выбран из описанных в данном документе.

[00103] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного.

[00104] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного.

[00105] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **B** или его фармацевтически приемлемой соли, или

его пролекарства, и доксорубицина, или его фармацевтически приемлемой соли, или производного.

[00106] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **C** или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного.

[00107] В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака в комбинации с доксорубицином или его фармацевтически приемлемой солью или производным. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с доксорубицином или его фармацевтически приемлемой солью или производным.

[00108] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из описанных в данном документе.

[00109] В некоторых вариантах осуществления этих способов и применений и всех таких способов и применений, описанных в настоящем документе, ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из тех, что описаны в данном документе.

[00110] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 выбрано из ниволумаба, пембролизумаба, спартализумаба, MEDI-0680, цемиплимаба, торипалимаба, тислелизумаба, камрелизумаба, достарлимаба, GLS-010, AM-0001, балистилимаба, ретифанлимаба, синтилимаба, бевацизумаба и JTX-4014.

[00111] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой MEDI-0680. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет

собой достарлимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой GLS-010. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AM-0001. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой балистилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ретифанлимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой бевацизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой JTX-4014.

[00112] В некоторых вариантах осуществления этих способов и всех таких способов, описанных в настоящем документе, ингибитор PDx представляет собой ингибитор PD-L1/L2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 выбран из тех, которые описаны в настоящем документе.

[00113] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой антитело к PD-L1/L2. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 выбрано из BMS-936559, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба, STI-1014, CX-072, энвафолимаба, LY3300054 и косибелимаба.

[00114] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой BMS-936559. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой STI-1014. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой CX-072. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой энвафолимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой LY3300054. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 представляет собой косибелимаб.

[00115] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой небольшую молекулу или пептид, или производное пептида, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой AUNP12. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой CA-170. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1/L2 представляет собой BMS-986189 (Bristol-Myers Squibb).

[00116] Как используется в данном документе, термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или подавлению прогрессирования заболевания или одного или нескольких их симптомов, как описано в

данном документе. В некоторых вариантах реализации лечение можно применять после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение можно применять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно применять в отношении пациента с предрасположенностью до начала симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения, или замедления их рецидива.

[00117] Используемый в данном документе термин «пациент или субъект», «нуждающийся в предотвращении», «нуждающийся в лечении» или «нуждающийся в этом», относится к тому, кто по мнению соответствующего практикующего врача (например, врача, медсестры или практикующей медсестры в случае людей; ветеринара в случае млекопитающих, отличных от человека) получит разумную пользу от данного лечения или терапии.

[00118] «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического средства, такого как соединение **A** и/или ингибитор PDx, или доксорубицин, или его фармацевтически приемлемая соль или производное, представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании отдельно или в сочетании с другим терапевтическим средством защищает пациента или субъекта от возникновения заболевания, такого как рак, или способствует регрессу заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предотвращение ухудшения или инвалидности из-за болезни. Способность терапевтического агента, такого как соединение **A** и/или ингибитор PDx, или доксорубицин, или его фармацевтически приемлемая соль или производное, способствовать регрессии заболевания может быть оценена с помощью множества способов, известных квалифицированному практикующему врачу, например, у субъектов-людей во время клинических исследований, в системах животных моделей, прогнозирующих эффективность применения у людей или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб.

[00119] В предпочтительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства, такого как соединение **A** и/или ингибитор PDx, или доксорубицин, или его фармацевтически приемлемая соль или производное, при применении отдельно или в комбинации способствует регрессии рака вплоть до устранения рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб.

Термин «способствует регрессу заболевания» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными антинеопластическими агентами, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, уменьшению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение ухудшения или инвалидности из-за заболевания. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессу рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других неблагоприятных физиологических эффектов на клеточном, органном и/или организменном уровне (побочные эффекты), возникающих в результате введения лекарственного средства.

[00120] Используемые в данном документе термины «терапевтическая польза» или «польза от терапии» относятся к улучшению одного или нескольких из общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частичного ответа, полного ответа и частоты общего ответа и могут также включать уменьшение рака или роста или размера опухоли, уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение ухудшения состояния или инвалидности из-за заболевания.

[00121] Термин «иммунотерапия» относится к лечению субъекта, страдающего или подверженного риску заражения или страдающего рецидивом заболевания, с помощью способа, включающего индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунной системы или иммунного ответа.

[00122] «Иммунный ответ» понятен в данной области техники и обычно относится к биологическому ответу позвоночных организмов на чужеродные агенты или аномальные, *например*, раковые клетки, который защищает организм от этих агентов и заболеваний, вызываемых ими. Иммунный ответ опосредован действием одной или нескольких клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, натуральных клеток-киллеров (NK), макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток или нейтрофилов) и растворимых макромолекул, продуцируемых любой из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и систему комплемента), что приводит к избирательному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или удалению из тела позвоночного вторгающихся патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковых или других аномальных клеток или, в случае аутоиммунитета или

патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека. Иммунная реакция включает в себя, *например*, активацию или ингибирование Т-клетки, *например*, эффекторной Т-клетки, Th-клетки, CD4+ клетки, CD8+ Т-клетки или Treg-клетки, или активацию или ингибирование любой другой клетки иммунной системы, *например*, NK-клетки.

[00123] «Тип иммунозависимого ответа» относится к клиническому ответу, часто наблюдаемому у больных раком, получающих лечение иммунотерапевтическими агентами, которые оказывают противоопухолевое действие, индуцируя рак-специфические иммунные ответы или модифицируя нативные иммунные процессы. Этот тип ответа характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за начальным увеличением опухолевой массы или появлением новых поражений, которые при оценке традиционных химиотерапевтических средств классифицируются как прогрессирование заболевания и являются синонимом неэффективности лекарств. Соответственно, правильная оценка иммунотерапевтических агентов может потребовать долгосрочного мониторинга эффектов этих агентов на заболевание-мишень.

[00124] «Иммуномодулятор» или «иммунорегулятор» относится к агенту, например агенту, нацеленному на компонент сигнального пути, который может участвовать в модулировании, регулировании или модификации иммунного ответа. «Модулирование», «регулирование» или «модификация» иммунного ответа относится к любому изменению в клетке иммунной системы или в активности такой клетки (например, эффекторной Т-клетки, такой как Th1-клетка). Такая модуляция включает стимуляцию или подавление иммунной системы, что может проявляться увеличением или уменьшением числа различных типов клеток, увеличением или уменьшением активности этих клеток или любыми другими изменениями, которые могут происходить в иммунной системе. Были идентифицированы как ингибирующие, так и стимулирующие иммуномодуляторы, некоторые из которых могут иметь усиленную функцию в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор нацелен на молекулу на поверхности Т-клетки. «Иммуномодулирующая мишень» или «иммунорегуляторная мишень» представляет собой молекулу, например, молекулу клеточной поверхности, которая является мишенью для связывания с веществом, агентом, фрагментом, соединением или молекулой и чья активность изменяется в результате связывания. Иммуномодулирующие мишени включают, например, рецепторы на поверхности клетки («иммуномодулирующие рецепторы») и лиганды рецепторов («иммуномодулирующие лиганды»).

[00125] «Иммуноterapia» относится к лечению субъекта, страдающего или

подверженного риску заражения или страдающего рецидивом заболевания, с помощью способа, включающего индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунной системы или иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления иммунотерапия включает введение антитела субъекту. В других вариантах осуществления иммунотерапия включает введение субъекту малой молекулы. В других вариантах осуществления иммунотерапия включает введение цитокина или его аналога, варианта или фрагмента.

[00126] «Иммуностимулирующая терапия» или «иммуно-стимулирующая терапия» относится к терапии, которая приводит к усилению (индукции или повышению) иммунного ответа у субъекта, например, для лечения рака.

[00127] «Усиление эндогенного иммунного ответа» означает повышение эффективности или мощности существующего иммунного ответа у субъекта. Это увеличение эффективности и активности может быть достигнуто, например, путем преодоления механизмов, которые подавляют эндогенный иммунный ответ хозяина, или путем стимуляции механизмов, которые усиливают эндогенный иммунный ответ хозяина.

[00128] Термины «пациент» или «субъект», используемые в данном документе, означают животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00129] В некоторых вариантах осуществления возраст пациента 18 лет и старше.

[00130] В некоторых вариантах осуществления пациент — это пациент с гистологически подтвержденными солидными опухолями, местно-рецидивирующим или метастатическим заболеванием, прогрессирующим на фоне или после применения всех стандартных методов лечения, которые лечащий врач считает целесообразными, или не являющийся кандидатом на стандартное лечение.

[00131] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет уротелиальную карциному и имеет гистологическое подтверждение уротелиальной карциномы и/или имеет неоперабельное местно-рецидивное или метастатическое заболевание, которое прогрессировало на фоне или после всех стандартных терапий, которые лечащий врач считает целесообразными (например, включая схему, содержащую платину и ингибитор контрольной точки), или кто не является кандидатом на стандартное лечение.

[00132] В некоторых вариантах осуществления пациент получил ряд различных предшествующих схем лечения.

[00133] В некоторых вариантах осуществления пациент ранее проходил терапию ингибитором PDx. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия ингибитором PDx непосредственно предшествовала лечению описанными в данном документе способами. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия ингибитором PDx непосредственно не предшествовала лечению описанными в данном

документе способами. В некоторых таких вариантах осуществления пациент должен иметь прогрессирование во время или в течение 3 месяцев после завершения предшествующей терапии ингибитором PDx.

[00134] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется поддающееся измерению заболевание в соответствии с RECIST v1.1 по оценке исследователя/радиолога местного центра. В некоторых вариантах осуществления поражения, расположенные в ранее облученной области, считаются поддающимися измерению, если в таких поражениях продемонстрировано прогрессирование.

[00135] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть опухоль, с которой можно безопасно получить несколько основных биопсий.

[00136] В некоторых вариантах осуществления пациент не получал системную цитотоксическую химиотерапию в течение как минимум двух недель. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал системную нитрозомочевину или системный митомицин-С в течение как минимум шести недель. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал биологическую терапию (например, антитела) в течение как минимум трех недель. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал низкомолекулярную терапию в течение периода времени, который по меньшей мере в 5 раз превышает период полураспада низкомолекулярных препаратов. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал исследуемый препарат в течение как минимум четырех недель.

[00137] В некоторых вариантах осуществления у пациента абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 /мкл, измеренное в течение 7 дней до лечения соединением А и ингибитором PDx, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у пациента гемоглобин >8 г/дл, измеренный в течение 7 дней до лечения соединением А и ингибитором PDx, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у пациента количество тромбоцитов >80000 /мкл, измеренное в течение 7 дней до лечения соединением А и ингибитором PDx, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у пациента уровень креатинина в сыворотке $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN) или клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин для пациентов с уровнем креатинина $>1,5 \times$ ULN в учреждениях (по формуле Кокрофта-Голта), измеренный в течение 7 дней до лечения с соединением А и ингибитором PDx, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления у пациента общий билирубин в сыворотке $\leq 1,5 \times$ ULN или прямой билирубин \leq ULN для пациентов с уровнями общего билирубина $>1,5 \times$ ULN, измеренный в течение 7 дней до лечения соединением А и ингибитором PDx, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах

осуществления у пациента аспаргатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (или $\leq 5 \times \text{ULN}$, если присутствуют метастазы в печени), измеренные в течение 7 дней до лечения соединением **A** и ингибитором PDx, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у пациента коагуляция: $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, если субъект не получает антикоагулянтную терапию, пока РТ или аРТТ находятся в пределах терапевтического диапазона предполагаемого применения антикоагулянтов, измеренного в течение 7 дней до обработки соединением **A** и ингибитором PDx, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PDx представляет собой ниволумаб.

[00138] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет клинически нестабильных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) или метастазов в головной мозг (во избежание сомнений, у пациента могут быть стабильные и/или бессимптомные метастазы в ЦНС, если они, например, не требуют немедленного лечения или были лечение и неврологический возврат к исходному уровню (за исключением остаточных признаков или симптомов, связанных с лечением ЦНС). В некоторых вариантах осуществления пациент либо не принимал кортикостероиды, либо принимал стабильную или уменьшающуюся дозу преднизолона ≤ 10 мг в день (или эквивалент) в течение по меньшей мере 2 недель до настоящего лечения.

[00139] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, который не восстановился до ≤ 1 степени или исходного уровня от всех НЯ из-за предыдущей терапии. В некоторых вариантах осуществления у пациента нейропатия ≤ 2 степени.

[00140] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом с активным аутоиммунным заболеванием, которое требовало системного лечения в течение последних 2 лет с использованием средств, модифицирующих течение болезни, кортикостероидов или иммунодепрессантов (во избежание сомнений, пациент мог использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). Способы и применения, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления могут быть использованы у пациентов с сахарным диабетом I типа, гипотиреозом, требующим только заместительной гормональной терапии, кожными заболеваниями (такими как витилиго, псориаз или алопеция), не требующими системного лечения, или состояниями, которые, как ожидается, не будут повторяться при отсутствии внешнего триггера.

[00141] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, у которого имеется какое-либо состояние, требующее непрерывного системного лечения либо кортикостероидами (> 10 мг в эквиваленте преднизолона в день), либо другими

иммунодепрессантами в течение 2 недель до настоящего лечения (ингаляционные или местные стероиды и физиологические заместительные дозы до 10 мг ежедневного эквивалента преднизолона разрешены для пациента, в некоторых вариантах осуществления, при отсутствии активного клинически значимого [т.е. тяжелого] аутоиммунного заболевания).

[00142] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, который одновременно получает какое-либо другое противоопухолевое лечение, за исключением разрешенного местного облучения поражений для паллиативного лечения (которое после лечения считается нецелевым поражением) и гормональной абляции.

[00143] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом с неконтролируемым или опасным для жизни симптоматическим сопутствующим заболеванием (включая известный симптоматический вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), симптоматический активный гепатит В или С или активный туберкулез). В некоторых вариантах осуществления пациент считается ВИЧ-инфицированным, если: он получал антиретровирусную терапию (АРТ) в течение как минимум 4 недель до начала лечения по клиническим показаниям; пациент продолжает получать АРТ по клиническим показаниям; количество CD4 и вирусная нагрузка контролируются местным поставщиком медицинских услуг в соответствии со стандартами лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, у которого был положительный результат теста на вирус гепатита В (HBV), указывающий на присутствие вируса, например положительный поверхностный антиген гепатита В (HBsAg, австралийский антиген). В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, у которого был положительный результат теста на вирус гепатита С (HCV), указывающий на наличие активной репликации вируса (например, обнаруживаемая РНК HCV). В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом с положительными антителами к HCV и неопределяемой РНК HCV.

[00144] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, который перенес серьезную операцию в течение 3 недель после настоящего лечения или имеет неадекватное заживление или восстановление после осложнений хирургического вмешательства до настоящего лечения.

[00145] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, который ранее получал лучевую терапию в течение 2 недель после лечения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления пациент может быть субъектом, который оправился от всех связанных с облучением отравлений, не нуждается в кортикостероидах и не имеет лучевого пневмонита. В некоторых вариантах осуществления

1-недельное ухудшение памяти разрешено для паллиативного облучения [≤ 2 недели лучевой терапии] при заболеваниях, не связанных с ЦНС.

[00146] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, ранее получавшим лечение ингибитором АНР.

[00147] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом с потенциально опасным для жизни вторым злокачественным новообразованием, требующим системного лечения в течение последних 3 лет. В некоторых вариантах осуществления в некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой пациента с предшествующей ранней стадией базальноклеточного/плоскоклеточного рака кожи или неинвазивного рака или рака *in situ*, который в любое время подвергался окончательному лечению.

[00148] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом, имеющим проблемы со здоровьем, которые ограничивают пероральный прием пищи или нарушение функции желудочно-кишечного тракта, что должно значительно снизить всасывание соединения А.

[00149] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом с клинически значимым (т.е. активным) сердечно-сосудистым заболеванием: инсультом/мозговым инсультом (<6 месяцев до настоящего лечения), инфарктом миокарда (<6 месяцев до настоящего лечения), нестабильной стенокардией, застойной сердечной недостаточностью (\geq класса II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) или наличием любого состояния, которое может увеличить проаритмический риск (например, гипокалиемия, брадикардия, блокада сердца), включая любую новую, нестабильную или серьезную сердечную аритмию, требующую медикаментозного лечения, или другую исходную аритмию, которая может мешать расшифровке ЭКГ при исследовании (например, блокада ножки пучка Гиса).

[00150] В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует QTcF >450 мс у мужчин и >470 мс у женщин на скрининговой ЭКГ. В некоторых вариантах осуществления у пациента нет блокады ножек пучка Гиса с QTcF >450 мс. В некоторых вариантах осуществления у пациента мужского пола, получающего стабильные дозы сопутствующих препаратов с известным удлинением интервала QTcF (например, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), QTcF не превышает 470 мсек.

[00151] В некоторых вариантах осуществления пациент не использует одновременно сильный ингибитор СYP3A во время настоящего лечения. В некоторых вариантах осуществления сильный ингибитор СYP3A выбран из группы, состоящей из апрепитанта, кларитромицина, итраконазола, кетоконазола, нефазодона, позаконазола, телитромицина,

верапамила и вориконазола.

[00152] В некоторых вариантах осуществления пациент не использует одновременно сильный индуктор CYP3A во время настоящего лечения. В некоторых вариантах осуществления сильный индуктор CYP3A выбран из группы, состоящей из фенитоина, рифампина, карбамазепина, зверобоя, бозентана, модафинила и нафциллина.

[00153] В некоторых вариантах осуществления пациент не принимает сильные ингибиторы CYP3A4/5, если пациент не может быть переведен на другие лекарства в течение ≥ 5 периодов полувыведения до начала лечения.

[00154] В некоторых вариантах осуществления пациент не принимает сопутствующие препараты, которые метаболизируются исключительно через CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 или являются их чувствительными субстратами и имеют узкое терапевтическое окно. В некоторых вариантах осуществления лекарство, которое метаболизируется исключительно через CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 или является чувствительным субстратом и имеет узкое терапевтическое окно, выбрано из группы, состоящей из репаглинида, варфарина, фенитоина, альфентанила, циклоспорина, диэрготамина, эрготамина, фентанила, пимозида, хинидина, сиролимуса, эфавиренца, бупропиона, кетамина, метадона, пропофола, трамадола и такролимуса.

[00155] В некоторых вариантах осуществления пациент не принимает сопутствующие препараты, которые являются субстратами переносчиков п-гликопротеина или белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и имеют узкое терапевтическое окно. В некоторых вариантах осуществления лекарство, которое является субстратом транспортеров п-гликопротеина или белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и имеет узкое терапевтическое окно, выбрано из группы, состоящей из дабигатрана, дигоксина, фексофенадина(е), розувастатина и сульфасалазина.

[00156] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет активной инфекции, требующей системной терапии.

[00157] В некоторых вариантах осуществления пациент не принимает и не использует какие-либо дополнительные лекарства (например, травяные добавки или традиционные китайские лекарства) в течение 2 недель до настоящего лечения. Такие лекарства можно использовать в некоторых вариантах осуществления, если они применяются в качестве поддерживающей терапии.

[00158] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет в анамнезе опасной для жизни токсичности, связанной с предшествующей иммунотерапией (например, лечение антителом к CTLA-4 или антителом к PD-1/PD-L1 или любым другим антителом или препаратом, специально нацеленным на костимуляцию Т-клеток или пути иммунных

контрольных точек), за исключением тех, которые вряд ли повторятся при стандартных контрмерах (например, заместительная гормональная терапия после надпочечникового кризиса)

[00159] В некоторых вариантах осуществления пациент(ка) не является женщиной детородного возраста (WOCBP), у которой до настоящего лечения был положительный тест на беременность. В некоторых вариантах осуществления пациент не кормит грудью или не ожидает зачатия или отцовства в течение прогнозируемой продолжительности настоящего лечения.

[00160] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 100–2000 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 150–1800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 200–1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли.

[00161] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 400 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 1000 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 1200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы соединения **A** один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способ по

настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы соединения **A** два раза в день. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы соединения **A** три раза в день. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы соединения **A** четыре раза в день.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 600 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 400 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 300 мг.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 800 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 533 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 400 мг.

[00164] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы соединения **A**, при этом между двумя последовательными введениями проходит около 4-24 часов. В некоторых вариантах осуществления между двумя последовательными введениями композиции или стандартной лекарственной формы соединения **A** проходит около 4, около 6, около 8, около 12, около 18 или около 24 часов.

[00165] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация соединения **A** в плазме крови составляет около 11200 нг/мл или меньше. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация соединения **A** в плазме крови составляет около 9520 нг/мл или менее, около 8400 нг/мл или менее или около 7280 нг/мл или менее. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, где концентрация соединения **A** в плазме крови составляет около 5600 нг/мл или меньше. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту состава или стандартной лекарственной формы, как описано в настоящем документе, где концентрация соединения **A** в плазме крови составляет приблизительно 5000 нг/мл или менее. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту состава или стандартной лекарственной формы, как описано в настоящем документе, где концентрация соединения **A** в плазме крови составляет приблизительно 4000 нг/мл или менее. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту состава или стандартной лекарственной формы, как описано в настоящем документе, где концентрация соединения **A** в плазме крови составляет приблизительно 3000 нг/мл или менее. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту композиции или стандартной лекарственной формы, как описано в настоящем документе, при этом концентрация соединения **A** в плазме крови составляет около 2500 нг/мл, около 2250 нг/мл, около 2000 нг/мл, около 1750 нг/мл, около 1500 нг/мл, около 1250 нг/мл, около 1000 нг/мл, около 750 нг/мл или около 500 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту состава или стандартной лекарственной формы, как описано в настоящем документе, где концентрация соединения **A** в плазме крови составляет приблизительно 500 нг/мл или менее.

[00166] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, где AUC соединения **A** в плазме крови составляет около 188000 нг*ч/мл или меньше. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, при этом AUC соединения **A** в плазме крови составляет приблизительно 159 800 нг*ч/мл или менее, приблизительно 141 000 нг*ч/мл или менее или приблизительно 122 200 нг*ч/мл или менее. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, где AUC соединения **A** в плазме крови составляет

около 94000 нг*ч/мл или меньше.

[00167] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела к PD-1 в качестве ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в виде дозы, рассчитанной по весу. Термин «доза, основанная на массе тела», используемый в данном документе, означает, что доза, вводимая пациенту, рассчитывается на основе массы тела пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг антитела к PD-1, можно рассчитать и использовать соответствующее количество антитела к PD-1 (т.е. 180 мг) для введения. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе от около 0,1 мг/кг до около 10,0 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2, 3 или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе примерно 2 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 6 мг/кг, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг или примерно 10 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели или примерно каждые 3 недели. В конкретных вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе около 2 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 3 недели. В конкретных вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе около 3 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе около 4 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 3 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе около 5 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 3 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе около 10 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

[00168] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе. Использование термина «базовая доза» в отношении описанных в данном документе способов и дозировок означает дозу, которую вводят пациенту независимо от массы или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, базовая доза представлена не в виде дозы в мг/кг, а в виде абсолютного количества агента (например, антитела к PD-1). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе по меньшей мере около 200 мг, по меньшей мере около 220 мг, по меньшей мере около 240 мг, по меньшей мере около 260 мг, по меньшей мере около 280 мг, по меньшей мере около 300 мг, по меньшей мере около 320 мг, по меньшей мере около 340 мг, по меньшей мере около 360 мг, по меньшей мере около 380 мг, по меньшей мере около 400 мг, по меньшей мере около 420 мг, по меньшей мере около 440 мг, по меньшей мере около 460 мг, по меньшей мере около 480 мг, по меньшей мере около 500 мг или по меньшей мере около 550 мг. В

некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе один раз в 1, 2, 3 или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 360 мг один раз примерно каждые 3 недели (Q3W). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 240 мг один раз примерно каждые 2 недели (Q2W). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 480 мг один раз примерно каждые 4 недели (Q4W). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 720 мг один раз примерно каждые 6 недель (Q6W). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

[00169] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 200 мг один раз примерно каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 400 мг один раз примерно каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 300 мг один раз примерно каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 300 мг примерно раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 400 мг один раз примерно каждые 2 месяца. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

[00170] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела к PD-L1/L2 в качестве ингибитора PDx. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в виде дозы, рассчитанной по весу. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе от около 0,1 мг/кг до около 15,0 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2, 3 или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 3 мг/кг или около 5 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 или 3 недели. В конкретных вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 2 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели. В конкретных вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 3 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели. В конкретных вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 4 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 5 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 6 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 7 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели. В других вариантах осуществления

антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе около 8 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят в дозе около 10 мг/кг массы тела один раз примерно каждые 2 недели.

[00171] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе по меньшей мере около 240 мг, по меньшей мере около 300 мг, по меньшей мере около 320 мг, по меньшей мере около 400 мг, по меньшей мере около 480 мг, по меньшей мере около 500 мг, по меньшей мере около 560 мг, по меньшей мере около 600 мг, по меньшей мере около 640 мг, по меньшей мере около 700 мг, по меньшей мере около 720 мг, по меньшей мере около 800 мг, по меньшей мере около 880 мг, по меньшей мере около 900 мг, по меньшей мере около 960 мг, по меньшей мере около 1000 мг, по меньшей мере около 1040 мг, по меньшей мере около 1100 мг, по меньшей мере около 1120 мг, по меньшей мере около 1200 мг, по меньшей мере около 1280 мг, по меньшей мере около 1300 мг, по меньшей мере около 1360 мг, по меньшей мере около 1400 мг или по меньшей мере около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе один раз примерно каждые 1, 2, 3 или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе около 1200 мг один раз в 3 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе около 1000 мг один раз в 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе около 1100 мг один раз в 3 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе около 1500 мг один раз в 3 недели.

[00172] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 100–2000 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 150–1800 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 200–1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

[00173] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение

пациенту приблизительно 400 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 800 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 1000 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 1200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы, содержащей метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы, содержащей метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы, содержащей метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы, содержащей метаболит соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство четыре раза в сутки.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 600 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 400 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда

пациенту ежедневно вводят около 1200 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 300 мг.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 800 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 533 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 400 мг.

[00176] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение композиции или стандартной лекарственной формы, содержащей метаболит соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, при этом между двумя последовательными введениями проходит около 4-24 часов. В некоторых вариантах осуществления между двумя последовательными введениями композиции или стандартной лекарственной формы, содержащей метаболит соединения А или его фармацевтический приемлемую соль, или его пролекарство, проходит около 4, около 6, около 8, около 12, около 18 или около 24 часов.

4. Применение, состав и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00177] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В определенных вариантах осуществления количество соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для измеримого ингибирования АНР, его варианта или мутанта в биологическом образце или у пациента.

[00178] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую метаболит соединения А, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. В определенных вариантах

осуществления количество метаболита соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или его пролекарства в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для измеримого ингибирования АНР, его варианта или мутанта в биологическом образце или у пациента.

[00179] В определенных вариантах осуществления композиция по данному изобретению приготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению составлена для перорального введения пациенту.

[00180] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые можно использовать в композициях по настоящему документу, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминасульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[00181] Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. «Введение», используемый в данном документе, относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтический агент, субъекту с помощью любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Предпочтительным путем введения соединения А является пероральное введение. Предпочтительные пути введения ингибитора PDx, например, антитела к PD-1 или антитела к PD-L1, или доксорубина, или его фармацевтически приемлемой соли или производного, включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. В контексте данного документа выражение «парентеральное введение» означает режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную,

инtrateкальную, внутривимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Другие непарентеральные пути включают пероральный, местный, эпидермальный путь или путь введения через слизистые оболочки, например интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или большего количества продолжительных периодов.

[00182] Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может находиться в виде стерильного раствора для инъекций или суспензии в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[00183] Для данной цели можно использовать любое нелетучее масло со слабовыраженным вкусом, включительно с синтетическими моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные подходят при приготовлении инъекционных растворов, также как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в форме их полиоксиэтилированных производных. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующее средство на основе длинноцепочечного спирта, такие как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие средства, которые обычно используются в составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей составления.

[00184] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно

вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая без ограничения капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда водные суспензии необходимы для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании могут быть добавлены некоторые подслащивающие, ароматизирующие или красящие вещества.

[00185] В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания данного средства с подходящим не раздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, расплавится в прямой кишке, чтобы высвободить лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00186] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить местно, особенно когда мишень лечения включает области или органы, легко доступные посредством местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие местные составы легко готовят для каждой из этих областей или органов.

[00187] Местное применение для нижних отделов кишечного тракта может осуществляться в виде ректальных суппозитория (см. выше) или подходящих составов для клизмы. Также могут быть применяться трансдермальные пластыри для местного применения.

[00188] Для местного применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителей. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают без ограничения минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, воск неионный эмульгированный и воду. В качестве альтернативы представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в подходящем лосьоне или креме, содержащем активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло,

моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00189] Для офтальмологического применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН, как с консервантом, так и без него, таким как хлорид бензилалкония. В качестве альтернативы для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

[00190] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо - известными в области получения фармацевтического состава, и их можно получать в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других принятых солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00191] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению составляют для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению вводят с пищей.

[00192] Количество соединения по настоящему изобретению (соединение А или его фармацевтически приемлемая соль; метаболит соединения А или его фармацевтически приемлемая соль или его пролекарство), которое может быть объединено с материалами-носителями для получения композиции в разовой лекарственной форме варьируется в зависимости от получающего лечение хозяина, конкретного способа введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть составлены таким образом, что пациенту, получающему эти композиции, может вводиться доза ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

[00193] Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента зависят от множества факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств и суждение

лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, которое подвергается лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00194] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, и ингибитора PDx, такого как ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и ингибитора PDx, такого как ниволумаб.

[00195] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, и доксорубина, или его фармацевтически приемлемой соли, или производного. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и доксорубина или его фармацевтически приемлемой соли или производного.

Рак

[00196] Используемый в данном документе термин «рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводят к образованию злокачественных опухолей или клеток, которые проникают в соседние ткани и также могут метастазировать в отдаленные части тела по лимфатической системе или кровотоку

[00197] Рак, подлежащий лечению в соответствии с настоящим изобретением, включает, но не ограничивается этим, гематологический рак, лимфому, миелому, лейкоз, неврологический рак, рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак легких, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак костей, рак почек и рак сосудов.

[00198] Рак, подлежащий лечению с использованием описанных в данном документе способов и применений, может быть выбран из уротелиальных карцином, включая, но не ограничиваясь ими, рак мочевого пузыря и все переходно-клеточные карциномы; плоскоклеточный рак головы и шеи; меланому, включая, но не ограничиваясь этим, увеальную меланому; рак яичников, включая, но не ограничиваясь этим, серозный подтип рака яичников; почечно-клеточную карциному, включая, но не ограничиваясь этим, подтип светлоклеточной почечно-клеточной карциномы; рак шейки матки; рак желудочно-кишечного тракта/желудка (ЖКТ), включая, но не ограничиваясь этим, рак желудка; немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ); острый миелоидный лейкоз (ОМЛ); и рак пищевода.

[00199] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой уротелиальную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой переходно-клеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой увеальную меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой серозный подтип рака яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой почечно-клеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой подтип светлоклеточной почечно-клеточной карциномы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта/желудка (ЖКТ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой прогрессирующий и/или метастатический НМРЛ. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода.

[00200] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, рак щитовидной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, рак кожи или мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мезотелиому, такую как злокачественная мезотелиома.

[00201] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. Неограничивающие примеры рака яичников включают серозный рак яичников высокой

степени злокачественности, серозный рак яичников низкой степени злокачественности, эндометриоидный рак яичников, светлоклеточную карциному яичников и муцинозный рак яичников.

[00202] В некоторых вариантах осуществления различные виды рака включают без ограничения лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, саркому Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчного протока, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карциному легких, мелкоклеточную карциному легких, карциному мочевого пузыря, эпителиальную карциному, глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, акустическую невриному, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластому и ретинобластому).

[00203] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, акустическую неврину, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластому или ретинобластому.

[00204] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой слуховую неврину, астроцитому (например, I степени – пилоцитарную астроцитому, II степени – астроцитому низкой степени злокачественности, III степени – анапластическую астроцитому или IV степень – глиобластому (GBM)), хордому, лимфому ЦНС,

краниофарингиому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, смешанную глиому, глиому зрительного нерва, субэпендимому, медуллобластому, менингиому, метастатическую опухоль головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивную нейроэктодермальную (PNET) опухоль или шванному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой тип, чаще обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитома (JPA), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидного тела, примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой ребенка или пациента-ребенка.

[00205] В другом варианте осуществления различные виды рака включают без ограничения мезотелиому, гепатобилиарный рак (печенки и желчных протоков), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (желудка, колоректальный и двенадцатиперстной кишки), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почки таза, неходжкинскую лимфому, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, рак коры надпочечников, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или комбинацию одного или нескольких из вышеперечисленных видов рака.

[00206] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичника, рака эпителия яичников или рака фаллопиевых труб; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; адренокортикальной аденомы; рак поджелудочной железы; протоковой карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной

железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (ЖКТ); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или медуллобластомы.

[00207] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, рака эпителия яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, рака мягких тканей и костной синовиальной саркомы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00208] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Солидные опухоли обычно состоят из аномальной массы ткани, которая обычно не включает кисты или жидкие участки. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака молочной железы; колоректальной карциномы или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; анального рака; рака легких, такого как немелкоклеточный рак легких (HMPJ) или мелкоклеточный рак легких (SCLC); рака яичников, рака эпителия яичников, рака яичников или рака фаллопиевых труб; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокарциномы поджелудочной железы; протоковой карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (ЖКТ); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или

медуллобластомы.

[00209] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака яичников, рака эпителия яичников, рака яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, протоковой карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), ассоциированных с нейрофиброматозом-1, макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00210] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, рака эпителия яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, рака мягких тканей и костной синовиальной саркомы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00211] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эпителия яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак фаллопиевых труб. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой

гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и костей. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой MPNST, ассоциированную с нейрофиброматозом-1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой медуллобластому.

[00212] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль головного мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестного происхождения, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, различные виды рака у детей, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, Т-клеточную лимфому кожи, протоковую карциному in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстеziонейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадный герминогенный рак, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаз, фиброзную гистиоцитому костей, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли (ЖКТ), герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичников, гестационную трофобластную опухоль, глиому, волосато-клеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца,

гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, рак гортани, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток, саркому Капоши, рак почек, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губ и ротовой полости, рак печени, лобулярную карциному in situ (LCIS), рак легких, лимфому, лимфому, связанную со СПИДом, макроглобулинемию, рак молочной железы у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карцинома из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи неясного происхождения, первичную карциному срединного тракта с участием гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное заболевание, рак носовой полости, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легких, рак полости рта, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозные опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, новообразование плазматических клеток, плевропульмональную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почек, светлоклеточную почечную карциному, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичек, рак горла, тимому, карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трижды негативный рак молочной железы (TNBC), гестационную трофобластическую опухоль неясного происхождения, необычные виды рака у детей, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

[00213] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы (включая TNBC), рака шейки матки, колоректального рака, хронического

лимфолейкоза (CLL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), аденокарциномы пищевода, глиобластомы головы и шеи, лейкоза (острого и хронического), глиомы низкой степени злокачественности, рака легких (включая аденокарциному, немелкоклеточный рак легких и плоскоклеточный рак), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (NHL), меланомы, множественной миеломы (ММ), рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почек (включая светлоклеточную карциному почек и папиллярно-клеточную карциному почек) и рака желудка.

[00214] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ALL), рак поджелудочной железы, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, нейробластома, другие солидные опухоли или другие гематологические виды рака.

[00215] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, множественную миелому или ОМЛ.

[00216] В настоящем изобретении дополнительно представлены способы и композиции для диагностики, прогнозирования и лечения рака, ассоциированного с вирусом, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (HIV), неизлечимые солидные опухоли, положительные в отношении папилломавируса человека (HPV)-16, и Т-клеточный лейкоз у взрослых, который вызывается вирусом Т-клеточного лейкоза человека типа I (HTLV-I) и представляет собой высокоагрессивную форму CD4+ Т-клеточного лейкоза, характеризующуюся клональной интеграцией HTLV-I в лейкозные клетки (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); а также вирус-ассоциированных опухолей при раке желудка, раке носоглотки, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и раке из клеток Меркеля. (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; см. также <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02426892>)

[00217] В некоторых вариантах осуществления способы или варианты применения, описанные в данном документе, ингибируют, уменьшают, или останавливают, или устраняют рост или распространение рака или опухоли. В некоторых вариантах осуществления опухоль лечат путем остановки, уменьшения или ингибирования дальнейшего роста рака или опухоли. В некоторых вариантах осуществления способы или применения, описанные в настоящем документе, увеличивают, или усиливают, или

активируют один или несколько иммунных ответов для ингибирования или уменьшения, или остановки, или устранения роста или распространения рака или опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль лечат путем уменьшения размера (например, объема или массы) рака или опухоли на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% относительно размера рака или опухоли до лечения. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоли лечат путем уменьшения количества видов рака или опухолей у пациента на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% по отношению к количеству раковых заболеваний или опухолей до лечения.

[00218] В некоторых вариантах осуществления пациент, получавший лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около одного года, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения соединения А и ингибитора PDx, такого как ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления пациент, получавший лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около одного года, по меньшей мере около 14 месяцев, по меньшей мере около 16 месяцев, по меньшей мере около 18 месяцев, по меньшей мере около 20 месяцев, по меньшей мере около 22 месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения соединения после введения соединения А и ингибитора PDx, такого как ниволумаб. и

ингибитора PDx, такого как ниволумаб.

[00219] В некоторых вариантах осуществления пациент, получавший лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около одного года, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения соединения **A** и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В некоторых вариантах осуществления пациент, получавший лечение с использованием способов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около одного года, по меньшей мере около 14 месяцев, по меньшей мере около 16 месяцев, по меньшей мере около 18 месяцев, по меньшей мере около 20 месяцев, по меньшей мере около 22 месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения соединения **A** и доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли или производного.

[00220] В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение с использованием методов или применений, описанных в настоящем документе, демонстрирует частоту объективного ответа (ORR) по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или около 100%.

[00221] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить в любом количестве и любым способом введения, эффективным для лечения или уменьшения тяжести рака. Требуемое точное количество варьируется от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания или состояния, конкретного средства, способа его введения и т.п. Соединения

по изобретению предпочтительно изготавливают в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение «единичная лекарственная форма», используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице средства, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее ежедневное использование соединений и композиций по настоящему изобретению определяется лечащим врачом в рамках обоснованного врачебного решения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретный используемый состав; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Термины «пациент» или «субъект», используемые в данном документе, означают животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00222] Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению могут вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошка, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея и т.п., в зависимости от тяжести заболевания или нарушения, подлежащих лечению. В определенных вариантах осуществления соединения можно вводить перорально или парентерально при уровнях доз от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг и предпочтительно от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг массы тела на человека в день, один или несколько раз в день, до получения желаемого терапевтического эффекта.

[00223] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают без ограничения фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукуруза, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и

сорбитана, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00224] Инъекционные формы, например, стерильные инъеклируемые водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, находится вода, раствор Рингера U.S.P., и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно использовать любое нелетучее масло со слабовыраженным вкусом, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в препарате инъекционных лекарственных форм используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00225] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр и/или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением.

[00226] Для продления действия соединения по настоящему изобретению часто желательно замедлять всасывание соединения от подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. Тогда скорость всасывания соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. В качестве альтернативы замедленное всасывание парентерально вводимого соединения обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Формы депо для инъекций получают путем образования матриц микрокапсул соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения соединения можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэферы) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии,

совместимые с тканями организма.

[00227] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому тают в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00228] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота б) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнители, такие как глицерин, d) дезинтегрирующие средства, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) средства, замедляющие растворение, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные средства.

[00229] Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Они могут необязательно содержать замутнительные агенты, а также могут быть в составе, в котором они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и

воски. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[00230] Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или более наполнителями, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как это принято на практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, *например*, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства. Они могут необязательно содержать замутнительные агенты, а также могут быть в составе, в котором они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00231] Лекарственные формы для местного или трансдермального применения соединения по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, в настоящем изобретении представлено применение чрескожных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость может контролироваться либо предоставлением регулирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Комбинация с ингибиторами PDx или доксорубицином, или их фармацевтически приемлемой солью, или их производным

[00232] Используемый в данном документе термин «комбинация», «комбинированный» и связанные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических средств. Например, соединение **A** можно вводить с ингибитором PDx, таким как ниволумаб, или с доксорубицином, или его фармацевтически приемлемой солью или производным, одновременно или последовательно в отдельных стандартных лекарственных формах или вместе в одной стандартной лекарственной форме.

[00233] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 100-2000 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки 2 каждые недели.

[00234] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 150-1800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

[00235] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200-1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

[00236] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 400 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в

сутки каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

[00237] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 100-2000 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки 4 недели.

[00238] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 150-1800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки 4 недели.

[00239] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200-1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели.

[00240] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 400 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему

его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1600 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель.

[00245] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 600 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 400 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 300 мг.

[00246] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 800 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 533 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 400 мг.

[00247] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 100–2000 мг метаболита соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

[00248] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 150–1800 мг метаболита соединения А или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

[00249] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему

изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200–1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

[00250] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 400 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 800 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 240 мг один раз в сутки каждые 2 недели.

[00251] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 100–2000 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели.

[00252] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 150–1800 мг метаболита

соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели.

[00253] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200–1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели.

[00254] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 400 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 800 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 480 мг один раз в сутки каждые 4 недели.

[00255] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 100–2000 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и

фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель.

[00256] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 150–1800 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель.

[00257] В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200–1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель.

[00258] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение: ежедневно пациенту примерно 200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 400 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 800 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1200 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки 6 недель. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ежедневно пациенту примерно 1600 мг метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и фиксированной дозы ингибитора PDx, такого как

ниволумаб, примерно 720 мг один раз в сутки каждые 6 недель.

[00259] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 600 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 400 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1200 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 300 мг.

[00260] В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет два раза в день или два раза в сутки, т. е. две отдельные дозы примерно по 800 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет три раза в день или три раза в сутки, т. е. три отдельные дозы примерно по 533 мг. В некоторых вариантах осуществления, когда пациенту ежедневно вводят около 1600 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, доза составляет четыре раза в день или четыре раза в сутки, т. е. четыре отдельные дозы примерно по 400 мг.

[00261] Следующие ниже примеры представлены только для иллюстративных целей и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ

[00262] Соединение **A** может быть получено способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в WO 2018195397 и патенте США № 10570138, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00263] СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НЯ	нежелательное явление
АНР	арильный углеводородный рецептор
АП	Белок, взаимодействующий с арильными углеводородными рецепторами

ALP	щелочная фосфатаза
ALT	аланинаминотрансфераза
ANC	абсолютное число нейтрофилов
aPTT	активированное частичное тромбопластиновое время
ARNT	ядерный транслокатор арильных углеводородных рецепторов
AST	аспартатаминотрансфераза
ATCC	Американская коллекция типовых культур
AUC	площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени
AUC ₀₋₂₄	площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов
BCRP	белок устойчивости к раку молочной железы
BID	два раза в день
BOR	лучший общий ответ
C#D#	номер цикла номер дня
ДИ	доверительный интервал
CL	клиренс
C _{max}	максимальная наблюдаемая концентрация {в плазме/крови/сыворотке}
ЦНС	Центральная нервная система
ПО	полный ответ
CT26.WT	Клеточная линия карциномы толстой кишки мыши
CSR	отчет о клиническом исследовании
КТ	компьютерная томография
CYP	цитохром
DCR	процент борьбы с заболеванием
DLT	дозолимитирующая токсичность
DOR	продолжительность ответа

Doxil	Пегилированная (покрытая полиэтиленгликолем) инкапсулированная в липосомы форма доксорубицина
DOT	продолжительность лечения
DPBS	Фосфатно-солевой буфер Дульбекко
DRE	элементы диоксинового отклика
ЭКГ	электрокардиограмма
ECI	события, представляющие клинический интерес
ECOG	Восточная кооперативная онкологическая группа
eCRF	форма отчета о случае (в электронном или бумажном виде)
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
EOS	окончание исследования
EOT	окончание лечения
ET	раннее прекращение
FBS	эмбриональная бычья сыворотка
FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами
FDG	фтор-2-дезоксиглюкоза
FIH	Исследования, впервые проводимые с участием людей
FSH	фолликулостимулирующий гормон
GCP	надлежащая клиническая практика
G-CSF	колониестимулирующий фактор гранулоцитов
GI	желудочно-кишечный
GFR	скорость клубочковой фильтрации
GLP	надлежащая лабораторная практика
GM-CSF	колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов
HED	Эквивалентная доза для человека
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека

HRT	гормонозаместительная терапия
HNSTD	самая высокая неопасная токсическая доза
IACUC	Институциональный комитет по уходу и использованию животных
IB	Брошюра исследователя
IC ₅₀	половина максимальной ингибирующей концентрации
ICF	форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IDO1	индоламин-2, 3-диоксигеназа
IEC	Комитет по институциональной этике
IL	интерлейкин
INR	международное нормализованное отношение
irAE	Нежелательное явление, связанное с иммунитетом
iRECIST	Критерии оценки иммунного ответа при солидных опухолях
IRB	институциональный наблюдательный совет
IV	intravenous(ly)внутривенный (внутривенно)
MC	Метилцеллюлоза
p/o	пероральный (перорально)
Q7D	Каждые 7 дней, 1 раз в неделю
QD	Каждый день, ежедневно
LLN	низший предел нормы
LV	левый желудочек
LVEF	фракция выброса левого желудочка
MedDRA	медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
MPT	магнитно-резонансная томография
MTD	максимально переносимая доза
mTPI	модифицированный план испытания с интервалом вероятности токсичности

mTPI-2	Пересмотр модифицированного плана испытания интервала вероятности токсичности
NCI-CTCAE	Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США
NLNT	новые поражения нецелевые
RPMI-1640	Среда 1640 Онкологического института имени Розуэлла Парка
SC	Подкожный (подкожно)
NLT	новые поражения целевые
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ORR	частота объективных ответов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
PD	прогрессирующее заболевание
PD-1	запрограммированная клеточная гибель-1
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
PFS	выживаемость без прогрессирования
PK	фармакокинетика
п/о	перорально
ЧО	частичный ответ
PT	Протромбиновое время
q8h	каждые 8 часов
q12h	каждые 12 часов
q4w	каждые 4 недели
QD	один раз в сутки
QID	четыре раза в сутки
SEM	Стандартная ошибка от среднего
QTcF	Интервал QT, скорректированный по формуле коррекции Фридеричиа

RECIST 1.1	Критерии оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1
RP2D	рекомендуемая доза для фазы 2
SAE	серьезное нежелательное явление
SD	стабильное заболевание
SAP	план статистического анализа
SoE	график мероприятий
SRM	справочное руководство по проведению исследования
STD10	Сильнотоксичная доза для 10% животных
SRC	Комитет по проверке безопасности
SUSAR	подозреваемые неожиданные серьезные нежелательные реакции
$t_{1/2}$	период полувыведения
TDO2	триптофан-2,3-диоксигеназа 2
TGI	ингибирование роста опухоли
TME	Микроокружение опухоли
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
TEAE	нежелательное явление, возникшее в ходе лечения
TID	три раза в день
Tregs	регуляторные Т-клетки
ULN	верхний предел нормы
Vss	постоянный объем распределения
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
WOCBP	женщины детородного возраста

Пример 1. Неклинические исследования, демонстрирующие активность и эффективность соединения А отдельно и в комбинации с ингибитором PDx или в комбинации с липосомальным доксорубицином Doxil

Доклиническая фармакология

Фармакология *In Vitro*

[00240] Была проведена серия клеточных анализов в клеточных линиях и первичных иммунных клетках для определения эффективности и механизма действия соединения **A**. Активность соединения **A** *in vitro* в клеточных линиях мыши и крысы

[00241] Способность соединения **A** ингибировать AHR-зависимую экспрессию гена Cyp1A1 исследовали *in vitro* путем измерения изменений ферментативной активности Cyp1A1 в 2 клеточных линиях гепатомы грызунов после стимуляции агонистом AHR. Клетки гепатомы мыши Hepa1.6 и крысы H411E обрабатывали агонистами AHR VAF347 и L-кинуруенином, соответственно, в присутствии соединения **A** в различных концентрациях в течение 24 часов. Затем ингибирование экспрессии Cyp1A1 оценивали путем измерения активности фермента Cyp1A1 с использованием анализов P450-Glo. В мышинных клетках Hepa1.6, обработанных 2 мкМ VAF347, соединение **A** ингибировало AHR-зависимую экспрессию Cyp1A1 зависимым от концентрации образом со средним значением IC₅₀ 36 нМ. В клетках гепатомы крысы H411E, обработанных 100 мкМ L-кинуруенином, соединение **A** ингибировало AHR-зависимую экспрессию Cyp1A1 в зависимости от концентрации с IC₅₀ 151 нМ.

Активность соединения **A** и метаболитов *in vitro* в клеточной линии человека

[00242] Эксперименты *in vitro* проводили для изучения ингибирующей активности соединения **A** в отношении опосредованной AHR активации транскрипции в репортерной клеточной линии HepG2 DRE-Luc. Эта клеточная линия гепатомы человека стабильно экспрессирует репортерный ген люциферазы под контролем AHR-чувствительных энхансерных элементов DRE (Han, 2004). Репортерные клетки HepG2 DRE-Luc обрабатывали 80 нМ VAF347 для активации AHR. Соединение **A** ингибировало VAF347-стимулированную экспрессию люциферазы зависимым от концентрации образом с IC₅₀ 91 нМ (n=2).

[00243] Ингибирующую активность метаболитов человеческого соединения **A**, соединения **B** и соединения **C** также определяли в клеточной линии HepG2 DRE-Luc. Репортерные клетки стимулировали 80 нМ VAF347 и каждым метаболитом в различных концентрациях. Было показано, что оба метаболита соединения **A** эффективно ингибируют экспрессию AHR-зависимой люциферазы в зависимости от концентрации. IC₅₀ для соединения **B** составляла 23 нМ, тогда как IC₅₀ для соединения **C** составляла 213 нМ (n=2 для обоих).

Активность соединения **A** *in vitro* в мононуклеарных клетках периферической крови яванского макака

[00244] Влияние соединения **A** на экспрессию AHR-зависимого гена оценивали в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) яванских макаков для оценки

активности в отношении видов, не являющихся грызунами. РВМС яванского макака обрабатывали *ex vivo* соединением **A**, и экспрессию генов АНР-зависимых генов CYP1B1 и АНР определяли количественно с использованием пользовательских панелей Quantigene Plex (QGP). Соединение **A** ингибировало гены-мишени АНР Cyp1B1 и АНР в зависимости от концентрации со значениями IC50 6 и 30 нМ, соответственно, демонстрируя ингибирование АНР в РВМС видов приматов, отличных от человека.

Активность соединения **A** *in vitro* в человеческих Т-клетках и цельной крови

[00245] АНР играет ключевую роль в иммунных клетках, и предполагается, что его ингибирование устраняет подавление иммунитета и активирует Т-клетки. Способность соединения **A** ингибировать зависимую от АНР экспрессию CYP1A1 и продукцию цитокинов оценивали на первичных Т-клетках человека. АНР напрямую регулирует экспрессию иммуносупрессивного цитокина IL-22. Т-клетки человека, выделенные из РВМС здорового донора, активировали тетрамером CD3/CD28 и инкубировали в течение 24 часов с соединением **A**. Осадок клеток обрабатывали для выделения РНК и анализа CYP1A1 с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой. Для анализа цитокинов активированные CD3/CD28 Т-клетки обрабатывали соединением **A**, и культуральные супернатанты собирали через 48 часов для анализа уровней IL-22 с использованием планшетов Meso Scale Discovery V-plex IL-22. Соединение **A** ингибировало АНР-зависимую экспрессию гена в активированных Т-клетках человека путем снижения экспрессии CYP1A1 зависимым от концентрации образом. Определено, что IC50 составляет 63 нМ. Соединение **A** также ингибировало секрецию IL-22 активированными Т-клетками зависимым от концентрации образом со значением IC50, равным 7 нМ.

[00246] Для дальнейшего изучения эффектов соединения **A** на базальную и активируемую лигандом экспрессию АНР-зависимого гена в иммунных клетках человека образцы крови от 2 здоровых доноров подвергали *ex vivo* воздействию соединения **A** в присутствии или в отсутствие 20 мкМ L-кинуренина для активации АНР. Через 24 часа клетки оценивали на экспрессию гена CYP1B1. В образцах цельной крови без активации АНР базовые уровни экспрессии CYP1B1 ингибировались обработкой соединением **A** у обоих доноров. Соединение **A** также ингибировало индуцированный лигандом АНР L-кинуренин CYP1B1 в обработанной цельной крови от 2 разных доноров. У обоих доноров концентрации соединения **A** >0,5 мкМ ингибировали экспрессию гена CYP1B1 более чем на 50% в исходных и активированных лигандом условиях.

Фармакология *in vivo*

[00247] Активация АНР кинуренином или другими лигандами изменяет экспрессию

нескольких иммуномодулирующих генов, что приводит к иммуносупрессии как в врожденной, так и в адаптивной иммунной системе (Opitz, 2011). Это опосредованное АНР подавление иммунитета играет роль при раке, поскольку его активность предотвращает распознавание иммунными клетками растущих опухолей и атаку на них (Murray, 2014; Хуе, 2018; Takenaka, 2019). Исследования *in vivo* проводились с соединением А, чтобы продемонстрировать целевое ингибирование АНР в фармакодинамических исследованиях и в TGI на множественных моделях опухолей в качестве отдельного агента и в комбинации с ингибитором контрольной точки антителом к PD-1 и в комбинации с липосомальным доксорубицином Doxil.

Фармакодинамика соединения А в мышинной печени и селезенке

[00248] Фармакодинамический эффект соединения А на ингибирование экспрессии АНР-зависимого гена в печени и селезенке исследовали на мышах C57BL/6. В этом исследовании АНР активировали путем перорального введения мышам VAG539, пролекарства активного агониста VAF347 (Hauben, 2008).

[00249] Самкам мышей C57BL/6 вводили через зонд носитель или агонист АНР VAG539 в дозе 30 мг/кг. Некоторым мышам за пероральным введением соединения А в дозах 5, 10 и 25 мг/кг сразу же следовало введение VAG539. Мышей умерщвляли через 4 и 10 часов после введения дозы, экстрагировали РНК и количественно определяли экспрессию гена CYP1A1 и гена домашнего хозяйства мышинной глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы. Уровни экспрессии мРНК CYP1A1 для каждой дозовой группы в тканях печени и селезенки нормализовали по отношению к контрольной группе.

[00250] После введения только 30 мг/кг VAG539 АНР-зависимая экспрессия CYP1A1 в печени увеличивалась в 895 раз через 4 часа и в 132 раза через 10 часов после обработки. Повышенная экспрессия мРНК CYP1A1 в печени ингибировалась дозозависимым образом при совместном введении с соединением А. Полное ингибирование увеличения мРНК CYP1A1, вызванного VAG539, наблюдалось при дозе 25 мг/кг соединения А. Индукция экспрессии CYP1A1 посредством VAG539 была ниже в селезенке мышей, с увеличением в 12,9 раза через 4 часа и в 1,8 раза через 10 часов после обработки. Совместное введение соединения А с VAG539 приводило к дозозависимому ингибированию индукции мРНК CYP1A1 в селезенке, при этом полное ингибирование достигалось через 4 часа, когда мышей обрабатывали 25 мг/кг соединения А. Это исследование демонстрирует дозозависимое и целевое ингибирование АНР соединением А в печени и селезенке мышей.

Активность соединения А в комбинации с антителом к PD-1 (BioXcell RMP1-14) в модели рака ортотопической меланомы мыши B16-IDO1

[00251] Влияние обработки соединением А отдельно и в комбинации с антителом к PD-

1 (BioXcell RMP1-14) на рост опухоли определяли на сингенной модели ортотопической меланомы у мышей C57Bl/6. Опухолевые клетки мышинной меланомы B16-F10 были сконструированы для сверхэкспрессии IDO1, который, как известно, катаболизирует триптофан в кинуренин, тем самым активируя AHR (Holmgaard, 2015).

[00252] Самкам мышей C57Bl/6 внутрикожно инокулировали опухолевые клетки B16-IDO1. После образования опухолей животных обрабатывали носителем, соединением А, антителом к PD-1 или комбинацией антитела к PD-1 и соединения А. Соединение А (25 мг/кг) вводили перорально один раз в день (QD) в течение 12 дней, в то время как антитело к PD-1 (250 мкг/мышь) вводили внутривентриально (IP) каждые 3 дня, всего 5 доз.

[00253] Введение антитела к PD-1 приводило к TGI 51,4% ($p=0,025$) по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Комбинация соединения А и антитела к PD-1 привела к значимому TGI 86% ($p=0,0001$) по сравнению с носителем и 71,2% ($p=0,0109$) по сравнению с группой монотерапии антителом к PD-1, что привело к 1 CR (фиг. 1). Эти данные демонстрируют синергический комбинированный эффект соединения А и антитела к PD-1 на TGI в мышинной модели меланомы.

Воздействие соединения А в отдельности и в комбинации с антителом к PD-1 (BioXcell RMP1-14) на рост опухоли и выживание хозяина у мышей, несущих мышиную модель колоректального рака CT26.WT

[00254] Воздействие одного агента соединения А и соединения А в комбинации с антителом к PD-1 (BioXcell RMP1-14) на TGI и выживаемость опухоли оценивали в сингенной модели колоректального рака CT26.WT. Самкам мышей Balb/cJ подкожно инокулировали опухолевые клетки, и через 4 дня после инокуляции соединение А (10 мг/кг или 25 мг/кг) или носитель вводили перорально QD, всего 53 дозы. Одновременно два раза в неделю внутривентриально вводили антитело к PD-1 (10 мг/кг), всего 5 доз.

[00255] Соединение А в качестве отдельного агента приводило к значительному TGI по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Пероральное введение 10 и 25 мг/кг соединения А приводило к TGI 39,8% ($p=0,0061$) и 40,9% ($p=0,0015$) соответственно по сравнению с мышами, получавшими носитель. Внутривентриальное введение антитела к PD-1 приводило к TGI 72,1% ($p \leq 0,0001$) по сравнению с мышами, получавшими носитель. Комбинация 10 мг/кг или 25 мг/кг соединения А и антитела к PD-1 приводила к значимому TGI 72,9% ($p \leq 0,0001$) и 86,5% ($p \leq 0,0001$) соответственно по сравнению с мышами, получавшими носитель. (ФИГ. 2). Комбинация 25 мг/кг соединения А с антителом к PD-1 приводила к полному ответу (CR) у 7 из 10 мышей (повторное введение опухоли начинали через >95 дней после определения CR), тогда как антитело к PD-1 в качестве монотерапии привело к 4 CR. Следовательно, комбинация 25 мг/кг соединения А с антителом к PD-1

продемонстрировала преимущество в выживаемости по сравнению с монотерапией антителом к PD-1 (фиг. 3). Комбинация 10 мг/кг соединения **A** с антителом к PD-1 также приводила к CR у 2 мышей.

[00256] Через ≥ 95 дней после появления CR у мышей, обработанных комбинацией соединения **A** и антитела к PD-1, отвечающих животных повторно заражали клетками CT26.WT. Пяти ранее не получавшим лечение мышам также вводили клетки CT26.WT в качестве положительного контроля образования опухоли. Через двадцать один день после инокуляции клеток у всех не подвергавшихся лечению мышей были опухоли, однако у мышей CR из группы, получавшей только антитело к PD-1, или группы, получавшей 10 мг/кг соединения **A** и антитела к PD-1, не было обнаружено роста опухоли. В группе, получавшей 25 мг/кг соединения **A** и антитела к PD-1, у 1 CR была небольшая опухоль ($>104 \text{ мм}^3$), а у 6 из 7 CR не было обнаруживаемого роста опухоли, что свидетельствует о наличии Т-клеточной памяти против клеток CT26.WT.

[00257] Эти исследования показывают, что противоопухолевая активность соединения **A** сочетается с активностью ингибиторов блокады иммунных контрольных точек и усиливает их.

Влияние соединения **A** отдельно и в комбинации с липосомальным доксорубицином Doxil на рост опухоли и выживаемость хозяина у мышей, несущих мышиную модель колоректального рака CT26.WT

[00258] Самкам мышей BALB/cJ инокулировали подкожно (SC) в задний бок опухолевые клетки CT26.WT в количестве 5×10^5 клеток/мышь в объеме инъекции 100 мкл. Через четыре дня после инокуляции клеток, когда рост опухоли еще не определялся, животных рандомизировали на 4 группы. Животным вводили носитель, соединение **A**, липосомальный доксорубицин Doxil или комбинацию соединения **A** и липосомального доксорубицина Doxil. Обработку соединением **A** начинали через 7 дней после инокуляции клеток, тогда как обработку липосомальным доксорубицином Doxil начинали через 4 дня после инокуляции клеток. На 7-й день у животных средний объем опухоли составлял 85 мм^3 (диапазон: от 50 до 160 мм^3 объема опухоли). Соединение **A** (25 мг/кг) и контрольный носитель (0,5% MC) вводили перорально ежедневно (QD), всего 28 доз. Липосомальный доксорубицин Doxil (1 мг/кг) и контрольный носитель (DPBS) вводили внутривенно каждые 7 дней, всего 4 дозы. Измерения опухоли и массы тела проводились 3 раза в неделю. Рассчитывали объемы опухоли и определяли процентное ингибирование роста опухоли с помощью соединения **A** в качестве отдельного агента или в комбинации с липосомальным доксорубицином Doxil по сравнению с контрольным носителем.

Получение инокулята CT26.WT

[00259] CT26 представляет собой индуцированную N-нитрозо-N-метилуретаном клеточную линию недифференцированной карциномы толстой кишки мышей. Его клонировали для получения клеточной линии, обозначенной как CT26.WT. Клетки CT26.WT были приобретены в Американской коллекции типовых культур (ATCC). Клетки выращивали в культуре в среде RPMI GlutaMAX + 10% FBS и поддерживали при 37°C и 5% CO₂. Клетки пассировали 2-3 раза в неделю. В день имплантации клетки были примерно на 80% слиты, после чего их один раз промывали DPBS и трипсинизировали в течение 5 мин. Трипсин-EDTA нейтрализовали добавлением полных сред. Клетки подсчитывали и ресуспендировали в концентрации 5×10^6 клеток/мл. Каждой самке мыши BALB/cJ вводили 100 мкл инъекции (5×10^5) подкожно в область заднего бока.

Развитие опухоли и лечение

[00260] Через четыре дня после инокуляции клеток (неопределяемые опухоли) липосомальный доксорубин Doxil (1 мг/кг) и контрольный носитель (DPBS) вводили внутривенно каждые 7 дней, всего 4 дозы. Мыши получали объем дозы 2,5 мл/кг, скорректированный с учетом самой последней массы тела. Через семь дней после инокуляции клеток (объем опухоли от 50 до 160 мм³) мышей рандомизировали на 4 группы со средним объемом опухоли 85 мм³. Соединение А (25 мг/кг) и контрольный носитель (0,5% МС) вводили перорально QD в течение 28 дней через пероральный желудочный зонд. Мыши получали объем дозы 5 мл/кг, скорректированный с учетом самой последней массы тела. Цифровые штангенциркули использовались для измерения длины и ширины опухолей. Массу тела и измерения объема опухоли оценивали три раза в неделю. Потеря массы тела более чем на 20% с первого дня лечения, объем опухоли более 2000 мм³ или изъязвление опухоли приводили к эвтаназии. Через восемь дней после введения второй и последней дозы липосомального доксорубина Doxil мышей подвергали эвтаназии, а опухоли подвергали мгновенной заморозке в жидком азоте для количественного ПЦР-анализа.

Повторное назначение препарата у мышей CR

[00261] Более чем через 100 дней после появления последнего CR мышам CR повторно вводили 1×10^6 CT26.WT подкожно в левый нижний бок. Трем ранее не получавшим лечение мышам также вводили CT26.WT в качестве положительного контроля инокуляция опухоли. Измерения опухоли проводились 3 раза в неделю. Потеря массы тела более чем на 20% с первого дня лечения, объем опухоли более 2000 мм³ или изъязвление опухоли приводили к эвтаназии. Объем опухоли рассчитывали, как описано для первоначального заражения опухолью.

[00262] *Количественная ПЦР экспрессии генов*

[00263] РНК выделяли с использованием набора для выделения РНК Magmax Mirvana Total согласно инструкции производителя. Концентрацию РНК и чистоту измеряли с помощью Nanodrop и подвергали обратной транскрипции с помощью мастер-микса Superscript IV VILO в соответствии с инструкциями производителя. Экспрессию генов-мишеней мыши, цитохрома P450 1B1 (Cyp1b1), индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и интерферона-гамма (IFN- γ), а также гена домашнего хозяйства, мышинной гипоксантинфосфорибозилтрансферазы 1 (HPRT1), количественно определяли с помощью количественной ПЦР с помощью мастер-микса для экспрессии генов TaqMan и зондов TaqMan. Определяли значения целевого гена и порога цикла HPRT1 (Ct) для опухолевой ткани, и экспрессию целевого гена нормализовали до HPRT1 в качестве внутреннего контроля. Относительные уровни экспрессии мРНК гена-мишени для каждой обработанной группы нормализовали относительно контрольной группы, получавшей носитель, с использованием метода $\Delta\Delta Ct$. В Graphpad Prism независимый выборочный t-критерий использовался для статистического сравнения между группами, получающими лечение, и контрольными группами, получающими носитель.

Уровни доксорубицина в плазме крови

[00264] Для анализа уровней доксорубицина в плазме крови кровь собирали с помощью ретроорбитального венозного кровотечения. Плазму крови получали после центрифугирования крови в пробирках с дикалий-EDTA в течение 10 мин при 4°C. Плазму крови переносили в новые пробирки и хранили при -80°C.

[00265] Уровни доксорубицина в плазме крови анализировали с помощью ВЭЖХ.

Результаты

[00266] Комбинация соединения **A** + липосомальный доксорубицин Doxil привела к значимому TGI 82,4% ($p < 0,0001$) по сравнению с носителем и 64,2% ($p = 0,0116$) по сравнению с группой монотерапии липосомальным доксорубицином Doxil (фиг. 5 и таблица 3). Кроме того, комбинация соединения **A** с липосомальным доксорубицином Doxil приводила к CR у 1 из 10 мышей (длительность ответа: > 96 дней; время повторного заражения опухолью), тогда как липосомальный доксорубицин Doxil в качестве монотерапии не приводил к CR. Следовательно, комбинация соединения **A** с липосомальным доксорубицином Doxil продемонстрировала преимущество в выживаемости по сравнению с монотерапией липосомальным доксорубицином Doxil (фиг. 6). Ни одно животное не подвергалось эвтаназии из-за потери массы тела более чем на 20%.
Таблица 3.

Агент	p-значение (компаратор)	Ингибирование роста опухоли в процентах (компаратор)
Липосомальный доксорубицин Doxil	0,0038 (носитель)	50,7% (носитель)
Соединение А + липосомальный доксорубицин Doxil	<0,0001 (носитель)	82,4% (носитель)
Соединение А + липосомальный доксорубицин Doxil	0,0116 (липосомальный доксорубицин Doxil, монотерапия)	64,2% (монотерапия липосомальным доксорубицином Doxil)

[00267] Более чем через 100 дней после появления мыши CR в группе, получавшей комбинацию соединения А + липосомальный доксорубицин Doxil, мыши, достигшей CR, повторно вводили 1×10^6 клеток СТ26.WT в левый нижний бок. Трём ранее не получавшим лечение мышам также вводили клетки СТ26.WT в качестве положительного контроля для инокуляция опухоли. Измерения опухоли проводились 3 раза в неделю. Через двадцать дней после инокуляции клеток у мышей, не получавших лечение, были опухоли размером более 2000 мм³, и их умерщвляли. У мышей с CR после повторного заражения не было обнаружено роста опухоли, что свидетельствует о присутствии Т-клеток памяти против клеток СТ26.WT.

[00268] Чтобы определить, оказывает ли лечение соединением А какие-либо эффекты на метаболизм доксорубицина, анализировали уровни доксорубицина в плазме крови на 28 день после инокуляции клеток. Как показано на фиг. 7, лечение мышей соединением А не оказывало никакого влияния на уровни лекарственного средства доксорубицина в плазме крови.

[00269] Как показано в настоящем документе, комбинация соединения А и доксорубицина Doxil привела к значимому TGI 82,4% ($p < 0,0001$) по сравнению с носителем и к значительному TGI 64,2% ($p = 0,0116$) по сравнению с группой монотерапии липосомальным доксорубицином Doxil. Кроме того, комбинация соединения А с липосомальным доксорубицином Doxil приводила к CR у 1 из 10 мышей, тогда как монотерапия липосомальным доксорубицином Doxil не приводила ни к одному CR. Следовательно, комбинация соединения А с липосомальным доксорубицином Doxil продемонстрировала преимущество в выживаемости по сравнению с монотерапией липосомальным доксорубицином Doxil. Исследования с повторным заражением на мышцах

CR продемонстрировали противоопухолевую память против CT26.WT. Эти данные демонстрируют, что соединение А действует синергически и усиливает активность липосомального доксорубина Doxil в отношении TGI и выживаемости в мышинной модели колоректального рака.

Пример 2. Фаза 1, открытое исследование с увеличением и расширением дозы соединения А, перорального ингибитора рецептора арилуглеводородов (AHR), в комбинации с ниволумабом, ингибитором контрольной точки PD-1, у пациентов с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями и уротелиальной карциномой

1. Цели:

Основные:

- Определить максимально переносимую дозу (MTD) и охарактеризовать ограничивающую дозу токсичность (DLT) соединения А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом.
- Оценить дополнительную безопасность и переносимость соединения А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом, включая острую и хроническую токсичность, при определении рекомендуемой дозы фазы 2 (RP2D) соединения А

Второстепенные:

- Оценить и охарактеризовать фармакокинетику соединения А и любых основных активных метаболитов.
- Оценить ответ заболевания на лечение соединением А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом,
- Оценить фармакодинамические иммунные эффекты соединения А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом в собранных парных биоптатах опухолей.

Поисковая цель:

- Оценить ядерную локализацию AHR опухоли в качестве прогностического маркера реакции заболевания на соединение А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом.
- Оценить фармакодинамические эффекты соединения А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом на экспрессию гена-мишени AHR в парных заборах крови и парных биопсиях опухолей.
- Оценить фармакодинамические эффекты соединения А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом на периферические иммунные клетки и

хемокины/цитокины в парных заборах крови.

- Оценить исходные биомаркеры-кандидаты в опухоли или крови, чтобы лучше понять взаимосвязь между лечением соединением **A** в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом и ответом на лечение или резистентностью.

2. Конечные точки:

Основные:

- Доля нежелательных явлений (НЯ), соответствующих определенным в протоколе критериям DLT.
- Конечная точка безопасности: Частота нежелательных явлений (НЯ) в целом, по степени, отношение к исследуемому лечению, время начала, продолжительность явления, продолжительность разрешения и сопутствующие лекарственные препараты

Второстепенные:

- Определение фармакокинетических параметров соединения **A**, включая период полувыведения ($t_{1/2}$), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) и максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови (C_{max}).
- Предварительные конечные точки противоопухолевой активности согласно RECIST 1.1: Частота объективного ответа (ORR), выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность лечения (DOT), частота контроля заболевания (DCR), продолжительность ответа (DOR). Для пациентов с уротелиальной карциномой, по усмотрению исследователя, дополнительные противоопухолевые конечные точки включают оценку в соответствии с iRECIST.
- Иммунные фармакодинамические конечные точки: включая, но не ограничиваясь этим, характеристику инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-клеток в биоптатах опухоли, собранных до и во время лечения соединением **A**.

Поисковая цель:

- Доля субъектов с положительным результатом теста на оценку ядерной локализации AHR коррелировала с предварительными конечными точками противоопухолевой активности в соответствии с RECIST 1.1 и iRECIST.
- Изменения экспрессии генов-мишеней AHR в клетках крови и опухолевых тканях после лечения исследуемым лекарственным средством
- Изменения типов иммунных клеток, включая, помимо прочего, циркулирующие хелперные Т-клетки, цитотоксические Т-клетки и регуляторные моноциты после лечения исследуемым лекарственным средством.

- Корреляция исходных биомаркеров опухоли, включая, помимо прочего, экспрессию белков AHR, IDO1 и TDO2, экспрессию гена-мишени AHR и профилирование экспрессии генов иммунного ответа

План исследования

[00270] Это открытое, многоцентровое исследование, впервые проводимое на людях (FII), с повышением и расширением дозы для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и предварительной противоопухолевой активности соединения **A**, вводимого перорально (PO). Будет две группы: группа с одним препаратом соединения **A** и группа комбинации соединения **A** с ниволумабом у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями и уротелиальной карциномой. Комитет по обзору безопасности (SRC), состоящий из исследователей, участвующих в исследовании, и спонсора, будет использовать схему mTPI-2 (Guo, 2017) и оценивать все доступные данные о безопасности, чтобы принимать решения о повышении и неповышении дозы и включении субъектов в обе группы. Для оценки признаков предварительной противоопухолевой активности у пациентов с уротелиальной карциномой для обеих групп используется двухэтапная схема Саймона (Simon, 1989).

[00271] За исходным периодом скрининга следует вводной период с одной дозой (до 7 дней) для оценки РК соединения **A** без пищи. Группа лечения монопрепаратом включает ежедневное пероральное введение соединения **A** после еды. Группа комбинированного лечения включает ежедневное пероральное введение соединения **A** после еды и однократную внутривенную инфузию ниволумаба в дозе 480 мг каждые 4 недели (q4w). Период лечения начинается в 1-й день, и, поскольку в графике приема соединения **A** нет запланированных перерывов, один цикл терапии определяется как 4 недели лечения для обеих групп (т. е. каждые 28 дней), за исключением фазы расширения дозы монопрепарата, где один цикл терапии определяется как 3 недели лечения (т.е. 21 день). Субъекты могут продолжать лечение до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва согласия. Как минимум, 30-дневный и 90-дневный контрольные визиты должны происходить через 30 дней и 90 дней (± 7 дней) соответственно после последнего введения исследуемого препарата. Если альтернативная терапия начинается в течение этого периода, 30-дневные и/или 90-дневные визиты для последующего наблюдения должны быть проведены до первой дозы альтернативной терапии.

[00272] Архивная опухолевая ткань может быть собрана для изучения ядерной локализации опухоли AHR в качестве прогностического биомаркера у пациентов с уротелиальной карциномой в обеих группах. Пациенты с уротелиальной карциномой могут дать согласие на оценку ядерной локализации AHR до периода скрининга. Предпочтение

отдается тем пациентам, у которых оценка положительная. Для этой оценки в период предварительного скрининга нет ограничения по времени (т. е. окна). Архивная опухолевая ткань должна быть использована в течение 1 года после поступления, если иное не согласовано со спонсором.

[00273] Токсичность оценивается в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (НЯ) Национального института рака (NCI-CTCAE) v5.0. События DLT определены в данном документе. Оценивают нежелательные явления и получают лабораторные показатели (химия, общий анализ крови, коагуляция, функция щитовидной железы и анализ мочи, как указано в настоящем документе), основные показатели жизнедеятельности и электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях для оценки безопасности и переносимости соединения **A** в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом.

[00274] Модифицированная схема интервала вероятности токсичности (mTPI-2) (Guo, 2017) с целевым уровнем DLT приблизительно 30% применяется для повышения дозы и подтверждения для определения расширяющей дозы соединения **A** в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом. Исследуют несколько уровней доз соединения **A**, запланированных от 200 мг до 1600 мг в день. Предполагается, что дозы выше 1200 мг соединения **A** будут вводиться два раза в день, так что общая доза будет равномерно разделена между двумя дозами (например, доза 1600 мг дается как 800 мг каждые 12 часов). Фиксированная доза ниволумаба вводится в группе комбинированного лечения. Увеличение дозы монопрепарата между уровнями дозы 0 и +2 планируется довести до 100%, если это будет согласовано с SRC. Однако доза между когортами монопрепарата увеличивается не более чем на 50%, если у 1 или более субъектов возникает нежелательное явление, возникающее при лечении (TEAE) 2-й или более высокой степени в течение периода DLT, за исключением случаев, когда явление явно не связано с лекарственным средством (например, прогрессирование заболевания, факторы окружающей среды, несвязанная травма, существующие сопутствующие заболевания и т. д.), как определено исследователем. Повышение дозы комбинированного лечения начинается на один уровень ниже MTD группы лечения монопрепаратом (максимально переносимая доза). Понижающие дозы соединения **A** также доступны, если начальная доза считается непереносимой в любой группе. Все решения о повышении и понижении дозы основаны на появлении DLT при данной дозе в течение цикла 1 лечения и принимаются SRC.

[00275] Во время повышения дозы для каждой дозы требуется как минимум 3 пациента. В зависимости от скорости накопления и возникновения DLT, 3, 4, 5 или 6 пациентов могут

быть зачислены на каждую новую дозу до тех пор, пока последний из этих пациентов не завершит период DLT. В соответствии с планом mTPI-2 количество пациентов, включенных в исследование для получения дозы, но еще не полностью поддающихся оценке для оценки DLT, не может превышать количество оставшихся пациентов с риском развития DLT до того, как доза будет считаться неприемлемо токсичной. Как правило, от 3 до 14 пациентов могут быть включены для данного уровня дозы для оценки безопасности. Введение исследуемого лекарственного средства первым 2 пациентам в каждой группе с новой дозой сдвинуто минимум на 15 часов. В любое время концентрация соединения А в плазме крови приближается к уровням, равным или находящимся в пределах 75% от C_{max} 11 200 нг/мл или AUC 188 000 нг*ч/мл, когда у приматов отмечается увеличение Q_Tc (т. е. C_{max} 8 400 нг/мл или AUC 141 000 нг*ч/мл), этапы повышения дозы ограничены 50% от предыдущей дозы.

[00276] Повышение дозы и расширение подтверждения безопасности заканчиваются после того, как 14 пациентов прошли курс лечения любой из выбранных доз соединения А, признанных приемлемыми, в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом. Совокупность данных рассматривается перед тем, как будет выбрана доза для переноса, и график эскалации может быть скорректирован на основе данных о фармакокинетике, фармакодинамике и безопасности, появляющихся на протяжении всего исследования, для определения RP2D в конце исследования.

[00277] Популяция субъектов, используемая для определения MTD, включает субъектов, которые выполнили минимальные требования оценки безопасности исследования и/или испытали DLT.

[00278] Получают серийные образцы крови для характеристики фармакокинетики соединения А и его основных активных метаболитов в плазме крови. Стратегия первоначального отбора проб основана на прогнозируемой фармакокинетике этого соединения у человека. Если в ходе оценки РК установлено, что альтернативная схема отбора проб будет более информативной, то эта альтернативная схема отбора проб может быть реализована, если общее количество крови и заборов крови, полученных для РК, не увеличивается. Кроме того, общее количество отборов может быть уменьшено в любое время, если первоначальная схема отбора считается излишне интенсивной.

[00279] Поскольку ожидается, что начальная доза и любая более высокая доза соединения А будут близки к диапазону фармакологической активности или находятся в этом диапазоне, у каждого субъекта требуется забор крови и биопсия опухоли для получения вторичных и поисковых фармакодинамических конечных точек. Образцы крови и опухолевой ткани используются для подтверждения захвата мишени AHR. Отдельные

субъекты могут быть освобождены от требования биопсии опухоли после обсуждения и предварительного согласия Спонсора. Стратегия первоначального отбора образцов основана на прогнозируемой фармакодинамике соединения **A** у человека. Если в ходе оценки фармакодинамики будет установлено, что альтернативная схема отбора образцов будет более информативной, то эта альтернативная схема отбора образцов может быть реализована, если общее количество крови, заборы крови и биопсии опухоли, полученные для фармакодинамики, не увеличены. Кроме того, общее количество отборов может быть уменьшено в любое время, если первоначальная схема отбора считается излишне интенсивной.

[00280] Хотя основными конечными точками этого исследования являются безопасность и переносимость, предварительную противоопухолевую активность, которая может быть связана с соединением **A** в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом, оценивают путем измерения изменений размера опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оценка опухоли проводится после завершения каждых 8 недель лечения в течение первых 6 месяцев с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (RECIST 1.1), за исключением случаев прогрессирования, основанного на клинических признаках и/или симптомах. Для субъектов с уротелиальной карциномой лечение после прогрессирования с дополнительными оценками опухоли может проводиться в соответствии с иммунным RECIST (iRECIST) по усмотрению исследователя. Субъектам, получающим терапию более 6 месяцев, обычно проводят оценку опухоли после завершения каждых 12 недель лечения.

[00281] Для оценки признаков предварительной противоопухолевой активности соединения **A** у пациентов с уротелиальной карциномой используется двухэтапная схема Саймона (Simon, 1989). Для перехода ко второй стадии, на которой будут зарегистрированы дополнительные субъекты с уротелиальной карциномой, для завершения когорты из 28 субъектов потребуется по меньшей мере 1 ответ у этих первоначальных 11–14 субъектов с уротелиальной карциномой. В общей сложности 4 ответа среди 28 субъектов, чтобы указать, что дальнейшее изучение препарата является оправданным на основе этой схемы в этой популяции субъектов при $\alpha = 0,05$, односторонний, исключая нулевую гипотезу о частоте ответов 0,05 или меньше. Ожидаемая частота ответов составляет 0,20. Мощность для этой схемы составляет приблизительно от 0,80 до 0,83. На основе ожидаемого уровня включения спонсор может принять решение не приостанавливать включение между стадией 1 и стадией 2.

[00282] Для оценки доказательств предварительной противоопухолевой активности

соединения А и ниволумаба в виде комбинации у субъектов с уротелиальной карциномой, получавших лечение ингибитором контрольной точки, использовали двухэтапную схему Саймона. Для перехода ко второй стадии, на которой будут зарегистрированы дополнительные субъекты с уротелиальной карциномой, для завершения когорты из 28 субъектов потребуется по меньшей мере 1 ответ у этих первоначальных 11–14 субъектов с уротелиальной карциномой. В общей сложности 4 ответа среди 28 субъектов, чтобы указать, что дальнейшее изучение препарата является оправданным на основе этой схемы в этой популяции субъектов при $\alpha = 0,05$, односторонний, исключая нулевую гипотезу о частоте ответов 0,05 или меньше. Ожидаемая частота ответов составляет 0,20. Мощность для этой схемы составляет приблизительно от 0,80 до 0,83. На основе ожидаемого уровня включения спонсор может принять решение не приостанавливать включение между стадией 1 и стадией 2.

Основные критерии включения:

[00283] 1. Пациенты ≥ 18 лет.

[00284] 2. Пациенты с гистологически подтвержденными солидными опухолями, местно-рецидивирующим или метастатическим заболеванием, прогрессирующим на фоне или после применения всех стандартных методов лечения, которые лечащий врач считает целесообразными, или не являющийся кандидатом на стандартное лечение.

[00285] 3. Для пациентов с уротелиальной карциномой, пациенты должны иметь гистологическое подтверждение уротелиальной карциномы и/или неоперабельное местно-рецидивное или метастатическое заболевание, которое прогрессировало на фоне или после всех стандартных терапий, которые лечащий врач считает целесообразными (например, включая схему, содержащую платину, и ингибитор контрольной точки), или кто не является кандидатом на стандартное лечение. Нет ограничений на количество предшествующих схем лечения. Терапия ингибитором контрольной точки с ингибитором PDx, таким как антитело к PD-1 или антитело к PD-L1, не обязательно должна непосредственно предшествовать исследованию, но у пациентов должно быть прогрессирование во время или в течение 3 месяцев после завершения терапии для включения в группу комбинированного лечения.

[00286] 4. Наличие поддающегося измерению заболевания в соответствии с RECIST v1.1 по оценке исследователя/радиолога местного центра. Поражения, расположенные в ранее облученной области, считаются поддающимися измерению, если в таких поражениях продемонстрировано прогрессирование. Пациенты с раком, который поддается оценке и доступен для многократной биопсии, но не поддается измерению в соответствии с RECIST v1.1, могут иметь право на участие после обсуждения со Спонсором.

[00287] 5. Опухоль может быть безопасно доступна для нескольких основных биопсий, и пациент готов предоставить ткань из имеющихся архивных и недавно полученных биопсий до и во время лечения, если это не согласовано со Спонсором.

[00288] 6. Время с момента последней дозы предыдущей терапии для лечения основного злокачественного новообразования (включая другую исследуемую терапию):

[00289] а. Системная цитотоксическая химиотерапия: \geq продолжительности самого последнего цикла предыдущего режима (минимум 2 недели для всех, кроме 6 недель для системного введения нитрозомочевины или системного митомицина-С);

[00290] б. Биологическая терапия (например, антитела): ≥ 3 недель;

[00291] в. Низкомолекулярная терапия: $\geq 5 \times$ период полувыведения.

[00292] 7. Показатель общего состояния в соответствии с Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG) от 0 до 1.

[00293] 8. Надлежащее функционирование органа выглядит следующим образом. Образцы должны быть собраны в течение 7 дней до начала вводного периода однократной дозы.

[00294] а. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 /мкл;

[00295] б. Гемоглобин >8 г/дл;

[00296] в. Количество тромбоцитов $>80\,000$ /мкл;

[00297] д. Уровень креатинина в сыворотке $\leq 1,5 \times$ верхний предел нормы (ULN) или клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин. для пациентов с уровнем креатинина $>1,5 \times$ ULN в стационаре (по формуле Кокрофта-Голта);

[00298] е. Общий билирубин в сыворотке $\leq 1,5 \times$ ULN или прямой билирубин \leq ULN для пациентов с уровнем общего билирубина $>1,5 \times$ ULN. Известный синдром Жильбера допускается, если общий билирубин $< 3 \times$ ULN

[00299] ф. Аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN (или $\leq 5 \times$ ULN, если присутствуют метастазы в печени и обсуждаются со Спонсором);

[00300] г. Коагуляция: $\leq 1,5 \times$ ULN, если субъект не получает антикоагулянтную терапию, пока ПВ или АЧТВ находится в терапевтическом диапазоне предполагаемого использования антикоагулянтов.

[00301] 9. Высокоэффективная контрацепция для пациентов как мужского, так и женского пола от скрининга до 120 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства, если существует возможность зачатия.

[00302] 10. Пациент, способный и желающий предоставить письменное информированное согласие и соблюдать протокол исследования и запланированные хирургические процедуры.

Основные критерии исключения

[00303] 1. Клинически нестабильные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) или метастазы в головной мозг (допускаются стабильные и/или бессимптомные метастазы в ЦНС). Участники имеют право на участие, если метастазы в ЦНС бессимптомны и не требуют немедленного лечения, или если они прошли лечение, и участники неврологически вернулись к исходному уровню (за исключением остаточных признаков или симптомов, связанных с лечением ЦНС). Кроме того, участники должны были либо отказаться от кортикостероидов, либо принимать стабильную или уменьшающуюся дозу преднизолона \leq 10 мг в день (или эквивалент) в течение по меньшей мере 2 недель до лечения. Визуализация, выполненная в течение 28 дней до лечения, должна документировать рентгенографическую стабильность поражений ЦНС и выполняться после завершения любой терапии, направленной на ЦНС.

[00304] 2. Пациенты, которые не выздоровели до \leq степени 1 или исходного уровня от всех НЯ из-за предыдущей терапии (пациенты с невропатией \leq степени 2 могут иметь право на участие после обсуждения со спонсором).

[00305] 3. Наличие активного аутоиммунного заболевания, которое требовало системного лечения в течение последних 2 лет с использованием средств, модифицирующих заболевание, кортикостероидов или иммунодепрессантов; разрешены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К участию допускаются участники с сахарным диабетом I типа, гипотиреозом, требующим только заместительной гормональной терапии, кожными заболеваниями (такими как витилиго, псориаз или алопеция), не требующими системного лечения, или состояниями, повторение которых не ожидается при отсутствии внешнего триггера.

[00306] 4. Какое-либо состояние, требующее непрерывного системного лечения либо кортикостероидами ($>$ 10 мг в эквиваленте преднизолона в день), либо другими иммунодепрессантами в течение 2 недель до первой дозы исследуемого лечения (ингаляционные или местные стероиды и физиологические заместительные дозы до 10 мг ежедневного эквивалента преднизолона разрешены при отсутствии активного клинически значимого [т.е. тяжелого] аутоиммунного заболевания.).

[00307] 5. Любое другое сопутствующее противоопухолевое лечение или исследуемый агент, за исключением разрешенного местного облучения поражений для паллиативного лечения (которые после лечения считаются нецелевыми поражениями) и гормональной абляции.

[00308] 6. Неконтролируемое или опасное для жизни симптоматическое сопутствующее заболевание (включая известный симптоматический вирус иммунодефицита человека

(ВИЧ), симптоматический активный гепатит В или С или активный туберкулез). Известный положительный результат на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) со СПИДом, определяющим оппортунистическую инфекцию, в течение последнего года или текущий уровень CD4 < 350 клеток/мкл. Участники с ВИЧ имеют право на участие, если: они получали антиретровирусную терапию (АРТ) в течение по меньшей мере 4 недель до лечения в соответствии с клиническими показаниями во время включения в исследование; они продолжают получать АРТ в соответствии с клиническими показаниями, пока включены в исследование; количество CD4 и вирусная нагрузка контролируются местным поставщиком медицинских услуг в соответствии со стандартами лечения. Тестирование на ВИЧ должно проводиться в местах, где это предписано местным законодательством. ВИЧ-положительные участники должны быть исключены, если это предписано местным законодательством. Любой положительный результат теста на вирус гепатита В (HBV), указывающий на присутствие вируса, например положительный поверхностный антиген гепатита В (HBsAg, австралийский антиген). Любой положительный результат теста на вирус гепатита С (ВГС), указывающий на наличие активной репликации вируса (выявляемая РНК HCV). Участники с положительными антителами к HCV и невыявляемой РНК HCV имеют право на участие.

[00309] 7. Лечение любой живой/аттенуированной вакциной в течение 30 дней после первого исследуемого лечения

[00310] 8. Серьезная операция в течение 3 недель после исследуемого лечения или неадекватное заживление или восстановление после осложнений хирургического вмешательства до начала исследуемого лечения.

[00311] 9. Прохождение предыдущей лучевой терапии в течение 2 недель после начала исследуемого лечения. Субъекты должны восстановиться от всех токсичностей, связанных с облучением, не нуждаться в кортикостероидах и не иметь радиационного пневмонита. 1-недельное ухудшение памяти разрешено для паллиативного облучения [≤ 2 недели лучевой терапии] при заболеваниях, не связанных с ЦНС.

[00312] 10. Предварительное лечение ингибитором АНР без разрешения Спонсора.

[00313] 11. Потенциально опасное для жизни второе злокачественное новообразование, требующее системного лечения в течение последних 3 лет или препятствующее оценке ответа на лечение. Участники с предшествующей ранней стадией базальноклеточного/плоскоклеточного рака кожи или неинвазивного рака или рака in situ, которые прошли радикальное лечение в любое время, также имеют право на участие.

[00314] 12. Проблемы со здоровьем, которые ограничивают пероральный прием пищи или нарушение функции желудочно-кишечного тракта, что ожидаемо должно значительно

снизить всасывание соединения А.

[00315] 13. Клинически значимое (т.е. активное) сердечно-сосудистое заболевание: инсульт/мозговой инсульт (<6 месяцев до включения), инфаркт миокарда (<6 месяцев до включения), нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность (\geq класса II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) или наличие любого состояния, которое может увеличить проаритмический риск (например, гипокалиемия, брадикардия, блокада сердца), включая любую новую, нестабильную или серьезную сердечную аритмию, требующую медикаментозного лечения, или другую исходную аритмию, которая может мешать расшифровке ЭКГ при исследовании (например, блокада ножки пучка Гиса). Пациенты с QTcF >450 мс у мужчин и >470 мс у женщин на скрининговой ЭКГ исключаются. Любые пациенты с блокадой ножки пучка Гиса будут исключены с QTcF > 450 мс. Мужчины, получающие стабильные дозы сопутствующих препаратов с известным удлинением интервала QTcF (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты), исключаются только при интервале QTcF >470 мс.

[00316] 14. Пациенты, принимающие сильные ингибиторы CYP3A4/5 (например, апрепитант, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, телитромицин, верапамил и вориконазол) или индукторы (например, фенитоин, рифампин, карбамазепин, зверобой продырявленный, бозентан, модафинил и нафциллин) исключаются из исследования, если только они не могут быть переведены на другие лекарственные средства в течение ≥ 5 периодов полувыведения до введения дозы. Следует избегать одновременного применения препаратов, которые являются сильными ингибиторами или индукторами CYP3A в исследовании.

[00317] 15. Пациентов, принимающих сопутствующие препараты, которые метаболизируются исключительно посредством транспортеров CYP3A4/5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6, р-гликопротеина или белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или являются чувствительными субстратами и имеют узкое терапевтическое окно (например, репаглинид, варфарин, фенитоин, альфентанил, циклоспорин, диерготамин, эрготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, эфавиренз, бупропион, кетамин, метадон, пропофол, трамадол и такролимус), следует предостерегать в отношении их использования и предоставлять приемлемые альтернативы, когда это возможно.

[00318] 16. Активная инфекция, требующая системной терапии.

[00319] 17. Лечение дополнительными лекарствами (например, растительными добавками или традиционными китайскими лекарствами) для лечения изучаемого заболевания в течение 2 недель до первого исследуемого лечения. Такие лекарства

разрешены, если они используются в качестве поддерживающей терапии.

[00320] 18. Анамнез опасной для жизни токсичности, связанной с предшествующей иммунотерапией (например, лечение антителом к CTLA-4 или антителом к PD-1/PD-L1 или любым другим антителом или препаратом, специально нацеленным на костимуляцию T-клеток или пути иммунных контрольных точек), за исключением тех, которые вряд ли повторятся при стандартных контрамерах (например, заместительная гормональная терапия после надпочечникового кризиса).

[00321] 16. Женщина детородного возраста (WOCBP), у которой до лечения был положительный тест на беременность.

[00322] 17. Пациентка, которая кормит грудью или ожидает зачатия, или отцовство в течение прогнозируемой продолжительности исследования, начиная со скринингового визита и до 120 дней после введения последней дозы исследуемого препарата.

Количество субъектов (запланировано)

[00323] Ожидается, что в исследование будет включено около 95 пациентов. Общий размер выборки для этого исследования зависит от наблюдаемых профилей DLT для соединения А в качестве монопрепарата и в комбинации с ниволумабом. Планируется целевой размер выборки из 26 субъектов с солидными опухолями для монопрепарата и комбинированного препарата с повышением дозы. В группе лечения монопрепаратом исследуют по меньшей мере пять уровней доз, по меньшей мере с 3 субъектами в каждом, до включения 11 дополнительных субъектов для подтверждения выбранной расширяющей дозы и включения в общей сложности до 28 субъектов с уротелиальной карциномой для оценки эффективности в 2-стадийной схеме Саймона. Повышение дозы комбинированного лечения начинается на один уровень ниже MTD группы лечения монопрепаратом с по меньшей мере 3 субъектами, которые должны быть исследованы до включения 11 дополнительных субъектов с уротелиальной карциномой в фазу увеличения дозы для подтверждения выбранной расширяющей дозы. По меньшей мере 10 субъектов с уротелиальной карциномой, имеющих положительный результат оценки ядерной локализации AHR, включаются в группу повышения дозы комбинированного лечения, и, таким образом, всего до 38 субъектов могут быть включены в группу комбинированного лечения.

[00324] Субъекты, прекратившие лечение в течение периода DLT по причинам, не связанным с НЯ, а связанными с исследуемым лекарственным средством, будут заменены.

Группы лечения и продолжительность:

Вводный период однократной дозы

[00325] Во время вводного периода однократной дозы субъекты получают однократную

дозу соединения **A** натошак в назначенном уровне дозы до начала периода лечения. Для вводного периода однократной дозы, если иное не указано или не согласовано со Спонсором, состояние натошак определяется как отказ от твердой пищи или жидкостей, кроме воды и лекарств, с полуночи, предшествующей однократной дозе, до 2 часов после приема дозы. Происходит отбор образцов РК, как указано в Графике процедур (SoE), для сравнения введения соединения **A** после еды и натошак. Доза ниволумаба не вводится во время вводного периода однократной дозы.

Период лечения

[00326] Цикл лечения определяется как каждые 4 недели (q4w), за исключением фазы повышения дозы монопрепарата, где один цикл терапии определяется как 3 недели лечения (т. е. 21 день). Хотя 4 последовательных недели лечения в течение 28 дней считаются 1 циклом лечения, первоначально не было запланированных перерывов в ежедневном введении соединения **A**.

Группа лечения монопрепаратом

[00327] Соединение **A**, начиная с дозы 200 мг QD, первоначально вводят перорально (PO) в состоянии сытости (т. е. в течение 30 минут после приема пищи, содержащей ≥ 6 граммов жира, до ежедневного приема соединения **A**, но в остальном следует поддерживать обычный рацион питания, за исключением случаев, когда требуются модификации для лечения таких НЯ, как диарея, тошнота или рвота). Предварительные последовательные уровни доз соединения **A**, которые необходимо изучить, включают 400 мг QD, 800 мг QD, 1200 мг QD и 1600 мг, принимаемые по 800 мг каждые 12 часов ежедневно. Предполагается, что дозы выше 1200 мг следует вводить каждые 12 часов, чтобы общая доза была равномерно разделена между двумя дозами (например, доза 1600 мг дается как 800 мг каждые 12 часов). Если возникают проблемы с осуществимостью (например, трудности с проглатыванием количества таблеток) или РК указывает на непропорциональное увеличение воздействия соединения **A**, дозы можно разделить на два раза в день (два раза в день или каждые 12 часов), 3 раза в день (три раза в день или каждые 8 часов), или четыре раза в день (QID или q6h).

Группа комбинированного лечения

[00328] Соединение **A** вводят перорально (PO) ежедневно в состоянии сытости (т.е., в течение 30 минут после приема пищи, содержащей ≥ 6 граммов жира, до ежедневного приема соединения **A**, но в остальном следует поддерживать нормальную диету). Начальная доза на один уровень ниже MTD для одного препарата, и ниволумаб вводят в виде однократной внутривенной инфузии через встроенный фильтр с низким связыванием белка с размером пор от 0,2 до 1,2 микрона в 1-й день каждого цикла. Если исследуемые

препараты (соединение А и ниволумаб) должны вводиться в один и тот же день (т. е. в день 1 каждого цикла), соединение А следует вводить первым. Повышения дозы или снижения дозы ниволумаба не будет.

[00329] Любому субъекту, которому требуется снижение дозы соединения А ниже 50 мг QD, лечение будет прекращено. Если продолжительное лечение считается непереносимым, можно рассмотреть альтернативные схемы (например, 2 недели приема/1 неделя перерыва или 3 недели приема/1 неделя перерыва).

[00330] Первоначально субъекты не получают профилактического лечения противорвотными средствами. Однако противорвотные средства могут быть использованы для лечения установленной тошноты и/или рвоты, связанных с соединением А, до определения DLT. Диарею 1 или 2 степени можно лечить стандартной дозой лоперамида.

[00331] Воспаление, связанное с лечением, не будет лечиться системными кортикостероидами, если не будет доказано, что оно ограничивает дозу.

[00332] Дополнительная коррекция дозы и план мониторинга описаны в протоколе.

[00333] Продолжительность исследования для каждого субъекта включает период скрининга для включения в исследование, вводной период однократной дозы для оценки влияния пищи на соединение А продолжительностью до 7 дней и не менее чем за 2 дня до начала периода лечения и курсы лечебных циклов, повторяющиеся каждые 4 недели (т. е. 28 дней), визит для последующего наблюдения в конце лечения через 30 дней и визит для последующего наблюдения в конце лечения через 90 дней/в конце исследования. Субъекты могут продолжать лечение до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва согласия, после чего следует как минимум 30-дневный и 90-дневный контрольные визиты после последнего введения исследуемого лекарственного средства. Лечение после прогрессирования заболевания с использованием iRECIST доступно для пациентов с уротелиальной карциномой по усмотрению исследователя.

[00334] Ожидаемый период включения для группы лечения монопрепаратом составляет 29 месяцев до конца стадии 1 (повышение дозы) и 21 месяц для группы комбинированного лечения.

Статистические аспекты:

[00335] Определение размера выборки:

[00336] Общий размер выборки для этого исследования зависит от наблюдаемых профилей DLT соединения А. Планируется целевой размер выборки из 26 субъектов для повышения дозы и 67 субъектов для расширения дозы.

Лечение монопрепаратом

[00337] Размер выборки для первого этапа 2-этапной схемы Саймона основан на

подмножестве пациентов с уротелиальной карциномой из фазы - повышения дозы, которые лечились выбранной расширяющей дозой для 2-этапной схемы Саймона. По меньшей мере 14 пациентов с уротелиальной карциномой были зарегистрированы для получения выбранной расширяющей дозы. Общий размер выборки 2-этапной схемы Саймона составляет 28 субъектов с уротелиальной карциномой.

[00338] В частности, должен быть по меньшей мере 1 ответ у 11-14 первоначальных субъектов с уротелиальной карциномой и в общей сложности 4 ответа среди 28 субъектов, чтобы указать на дальнейшее изучение препарата на основе этой схемы в этой популяции субъектов при $\alpha = 0,05$, односторонний, исключая нулевую гипотезу о частоте ответов 0,05 или меньше. Ожидаемая частота ответов составляет 0,20. Мощность для этой схемы составляет приблизительно от 0,80 до 0,83. На основе ожидаемого уровня включения спонсор может принять решение не приостанавливать включение между стадиями 1 и 2.

Комбинированное лечение

[00339] Размер выборки для первого этапа 2-этапной схемы Саймона основан на подмножестве пациентов с уротелиальной карциномой из фазы повышения дозы, которые лечились выбранной расширяющей дозой для 2-этапной схемы Саймона. По меньшей мере 14 пациентов с уротелиальной карциномой были зарегистрированы для получения выбранной расширяющей дозы. Общий размер выборки 2-этапной схемы Саймона составляет 28 субъектов с уротелиальной карциномой.

[00340] В частности, должен быть по меньшей мере 1 ответ у 11-14 первоначальных субъектов с уротелиальной карциномой и в общей сложности 4 ответа среди 28 субъектов, чтобы указать на дальнейшее изучение препарата на основе этой схемы в этой популяции субъектов при $\alpha = 0,05$, односторонний, исключая нулевую гипотезу о частоте ответов 0,05 или меньше. Ожидаемая частота ответов составляет 0,20. Мощность для этой схемы составляет приблизительно от 0,80 до 0,83. На основе ожидаемого уровня включения спонсор может принять решение не приостанавливать включение между стадиями 1 и 2. По меньшей мере 10 пациентов с положительной оценкой ядерной локализации АНР включены в группу комбинированного лечения.

Результаты

[00341] Дозовые когорты, включающие трех (3) субъектов, каждый в состоянии сытости, получавших 200 мг, 400 мг, 800 мг и 1200 мг (QD или один раз в день) соединения **A**, были завершены без каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с лекарственным средством (SAE,) в группе монотерапии с увеличением дозы.

[00342] Фармакокинетику промежуточной когорты оценивали для исходного вещества (соединение **A**) и двух активных метаболитов (соединение **B** и соединение **C**). Увеличение

воздействия с увеличением дозы наблюдалось для всех трех анализов (соединение **A**, соединение **B**, соединение **C**). PK оказывается больше, чем пропорционально дозе, в день 1 цикла 2 (C2D1) для всех трех анализов. Стационарная PK была достигнута для всех трех анализов к 8 дню. Соотношение метаболитов соединения **B** увеличивается на C2D1 в когортах доз выше 200 мг. Накопление соединения **B** наблюдали при повторных дозах выше 200 мг. AUC (площадь под кривой) для соединения **B** больше, чем для соединения **A**, при повторном дозировании для 2/3 субъектов в дозах 400 и 800 мг. Не желая быть связанными или ограничиваться теорией, можно сказать, что ограниченная кинетика скорости выведения, вероятно, способствует накоплению соединения **B** посредством целевого ингибирования CYP1A1.

[00343] Отношение соединения **B** к соединению **A** на C2D1 было почти идентичным при дозе 800 мг по сравнению с дозой 400 мг (1,3-1,4x исходного). Отношение соединения **C** к соединению **A** также было таким же при дозе 800 мг, как и при дозе 400 мг (AUC 15-20% от исходного).

[00344] Основываясь на этих результатах, соединение **B** и соединение **C** можно рассматривать как «активные» метаболиты на основе воздействия и активности (в дополнение к соединению **A**). AUC 0-24 или воздействие через 24 часа для соединения **B** такая же или больше, чем у исходного соединения, соединения **A**. IC₅₀ для соединения **B** примерно в 4 раза выше, чем для исходного соединения, соединения **A**.

[00345] Фармакодинамическую (PD) модуляцию генов-мишеней AHR анализировали в анализе цельной крови. Сильное ингибирование экспрессии целевого гена AHR, CYP1B1, наблюдалось у всех субъектов в когортах 200 мг, 400 мг и 800 мг.

[00346] Хотя мы описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых используются соединения и способы по настоящему изобретению. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться заявкой и формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PDx.

2. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства и ингибитора PDx.

3. Способ по п. 1 или п. 2, включающий ежедневное введение пациенту около 200-1600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или около 200-1600 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

4. Способ по любому из пп. 1-3, включающий ежедневное введение пациенту около 200 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или около 200 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

5. Способ по любому из пп. 1-3, включающий ежедневное введение пациенту около 400 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или около 400 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

6. Способ по любому из пп. 1-3, включающий ежедневное введение пациенту около 600 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или около 600 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

7. Способ по любому из пп. 1-3, включающий ежедневное введение пациенту около 800 мг соединения **A** или его фармацевтически приемлемой соли, или около 800 мг метаболита соединения **A**, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

8. Способ по любому из пп. 1-3, включающий ежедневное введение пациенту около 1200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1200 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

9. Способ по любому из пп. 1-3, включающий ежедневное введение пациенту около 1600 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

10. Способ по п. 8, в котором около 1200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1200 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства вводят два раза в день в виде двух отдельных доз примерно по 600 мг.

11. Способ по п. 9, в котором около 1600 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства вводят два раза в день в виде двух отдельных доз примерно по 800 мг.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором ингибитор PDx представляет собой антитело к PD-1 или антитело к PD-L1/L2.

13. Способ по п. 12, в котором антитело к PD-1 перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с PD-1 человека.

14. Способ по п. 12 или п. 13, в котором антитело к PD-1 связывается с тем же эпитопом, что и ниволумаб.

15. Способ по любому из пп. 12-14, в котором антитело к PD-1 представляет собой химерное антитело, гуманизированное антитело, человеческое моноклональное антитело или его антигенсвязывающий участок.

16. Способ по любому из пп. 12-15, в котором антитело к PD-1 содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1 человека или изотипа IgG4 человека.

17. Способ по любому из пп. 12-16, в котором антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

18. Способ по любому из пп. 12-17, в котором антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

19. Способ по любому из пп. 12-18, в котором антитело к PD-1 вводят в дозе от 0,1 мг/кг до 10,0 мг/кг массы тела один раз в 2, 3 или 4 недели.

20. Способ по любому из пп. 12-19, в котором антитело к PD-1 вводят в дозе 3 мг/кг, 5 мг/кг или 10 мг/кг массы тела один раз в 3 недели.

21. Способ по любому из пп. 12-18, в котором антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе.

22. Способ по п. 21, в котором антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе по меньшей мере около 200 мг, по меньшей мере около 220 мг, по меньшей мере около 240 мг, по меньшей мере около 260 мг, по меньшей мере около 280 мг, по меньшей мере около 300 мг, по меньшей мере около 320 мг, по меньшей мере около 340 мг, по меньшей мере около 360 мг, по меньшей мере около 380 мг, по меньшей мере около 400 мг, по меньшей мере около 420 мг, по меньшей мере около 440 мг, по меньшей мере около 460 мг, по меньшей мере около 480 мг, по меньшей мере около 500 мг или по меньшей мере около 550 мг.

23. Способ по п. 21 или п. 22, в котором антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе один раз в 1, 2, 3 или 4 недели.

24. Способ по любому из пп. 12-13, 21 и 22, в котором антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 360 мг один раз в 3 недели.

25. Способ по любому из пп. 12-13, 21 и 22, в котором антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 240 мг один раз в 2 недели.

26. Способ по любому из пп. 12-13, 21 и 22, в котором антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 480 мг один раз в 4 недели.

27. Способ по п. 12, в котором антитело к PD-L1/L2 представляет собой химерное антитело, гуманизированное антитело, человеческое моноклональное антитело или его антигенсвязывающий участок.

28. Способ по п. 12 или п. 27, в котором антитело к PD-L1/L2 содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1 человека.

29. Способ по любому из пп. 12, 27 и 28, в котором антитело к PD-L1/L2 перекрестно конкурирует за связывание с PD-L1 человека с антителом, выбранным из атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

30. Способ по любому из пп. 12 и 27-29, в котором антитело к PD-L1/L2 связывается с тем же эпитопом на PD-L1 человека, что и антитело, выбранное из атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

31. Способ по любому из пп. 12 и 27-30, в котором антитело к PD-L1/L2 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

32. Способ по любому из пп. 12 и 27-29, в котором антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе от 0,1 мг/кг до 15,0 мг/кг массы тела один раз в 2, 3 или 4 недели.

33. Способ по любому из пп. 12 и 27-32, в котором антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе 3 мг/кг или 5 мг/кг массы тела один раз в 2 недели.

34. Способ по любому из пп. 12 и 27-32, в котором антитело к PD-L1/L2 вводят в дозе 10 мг/кг массы тела один раз в 3 недели.

35. Способ по любому из пп. 12 и 27-31, в котором антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе.

36. Способ по п. 35, в котором антитело к PD-L1/L2 вводят в фиксированной дозе по меньшей мере около 240 мг, по меньшей мере около 300 мг, по меньшей мере около 320 мг, по меньшей мере около 400 мг, по меньшей мере около 480 мг, по меньшей мере около 500 мг, по меньшей мере около 560 мг, по меньшей мере около 600 мг, по меньшей мере

около 640 мг, по меньшей мере около 700 мг, по меньшей мере 720 мг, по меньшей мере около 800 мг, по меньшей мере около 880 мг, по меньшей мере около 900 мг, по меньшей мере 960 мг, по меньшей мере около 1000 мг, по меньшей мере около 1040 мг, по меньшей мере около 1100 мг, по меньшей мере около 1120 мг, по меньшей мере около 1200 мг, по меньшей мере около 1280 мг, по меньшей мере около 1300 мг, по меньшей мере около 1360 мг, по меньшей мере около 1400 мг или по меньшей мере около 1500 мг.

37. Способ по п. 35 или п. 36, в котором антитело к PD-L1 вводят в фиксированной дозе один раз в 1, 2, 3 или 4 недели.

38. Способ по любому из пп. 12, 27-31 и 35-37, в котором антитело к PD-L1 вводят в фиксированной дозе около 1200 мг один раз в 3 недели.

39. Способ по п. 3, в котором:

- a. Соединение **A** или его фармацевтически приемлемую соль, или метаболит Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство вводят ежедневно в дозе 800 мг; и
- b. антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 480 мг один раз в 4 недели.

40. Способ по п. 3, в котором:

- a. Соединение **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или метаболит Соединения **A**, или его фармацевтически приемлемую соль, или его пролекарство вводят ежедневно в дозе 1200 мг; и
- b. антитело к PD-1 вводят в фиксированной дозе около 480 мг один раз в 4 недели.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором пациент демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около одного месяца после введения.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором пациент демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около одного месяца после введения.

43. Способ по любому из пп. 1-42, в котором частота объективного ответа у пациента составляет по меньшей мере около 15%.

44. Способ по любому из пп. 1-43, в котором рак выбран из гематологического рака, лимфомы, миеломы, лейкоза, неврологического рака, рака кожи, рака молочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака легкого, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, рака печени, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой системы, рака кости, рака почки и рака сосудов.

45. Способ по любому из пп. 1-43, в котором рак выбран из уротелиальной карциномы; плоскоклеточного рака головы и шеи; меланомы; рака яичников; карциномы почек; рака шейки матки; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (ЖКТ); немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ); острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и рака пищевода.

46. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой уротелиальную карциному.

47. Способ по п. 46, в котором уротелиальная карцинома представляет собой рак мочевого пузыря.

48. Способ по п. 46, в котором уротелиальная карцинома представляет собой переходно-клеточную карциному.

49. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

50. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой меланому.

51. Способ по п. 50, в котором меланома представляет собой увеальную меланому.

52. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой рак яичников.

53. Способ по п. 52, в котором рак яичников представляет собой серозный подтип рака яичников.

54. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой почечно-клеточную карциному.
55. Способ по п. 54, в котором почечно-клеточная карцинома представляет собой подтип светлоклеточной почечно-клеточной карциномы.
56. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой рак шейки матки.
57. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта/желудка (ЖКТ).
58. Способ по п. 57, в котором рак представляет собой рак желудка.
59. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).
60. Способ по п. 59, в котором НМРЛ является прогрессирующим и/или метастатическим НМРЛ.
61. Способ по п. 45, в котором рак представляет собой рак пищевода.
62. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и доксорубицина, или его фармацевтически приемлемой соли, или производного.
63. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства, и доксорубицина, или его фармацевтически приемлемой соли, или производного.
64. Способ по п. 62 или п. 63, включающий ежедневное введение пациенту около 200-1600 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 200-1600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

65. Способ по любому из пп. 62-64, включающий ежедневное введение пациенту около 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 200 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

66. Способ по любому из пп. 62-64, включающий ежедневное введение пациенту около 400 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 400 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

67. Способ по любому из пп. 62-64, включающий ежедневное введение пациенту около 600 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

68. Способ по любому из пп. 62-64, включающий ежедневное введение пациенту около 800 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 800 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

69. Способ по любому из пп. 62-64, включающий ежедневное введение пациенту около 1200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1200 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

70. Способ по любому из пп. 62-64, включающий ежедневное введение пациенту около 1600 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1600 мг метаболита соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства.

71. Способ по п. 69, в котором около 1200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1200 мг метаболита соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства вводят два раза в день в виде двух отдельных доз примерно по 600 мг.

72. Способ по п. 70, в котором около 1600 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или около 1600 мг метаболита соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или его пролекарства вводят два раза в день в виде двух отдельных доз примерно по 800 мг.

73. Способ по любому из пп. 62-72, в котором пациент демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере примерно одного месяца после введения.

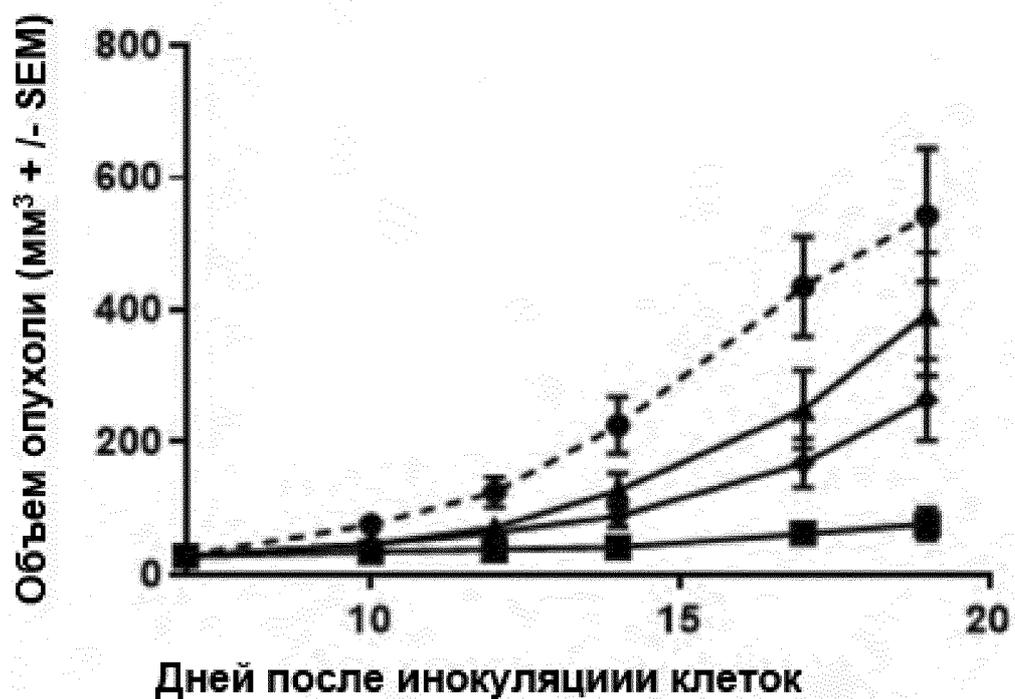
74. Способ по любому из пп. 62-73, в котором пациент демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около одного месяца после введения.

75. Способ по любому из пп. 62-74, в котором у пациента частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 15%.

76. Способ по любому из пп. 62-75, в котором рак выбран из гематологического рака, лимфомы, миеломы, лейкоза, неврологического рака, рака кожи, рака молочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака, рака легкого, рака головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, рака печени, рака поджелудочной железы, рака мочеполовой системы, рака кости, рака почки и рака сосудов.

77. Способ по любому из пп. 62-75, в котором рак представляет собой рак яичников.

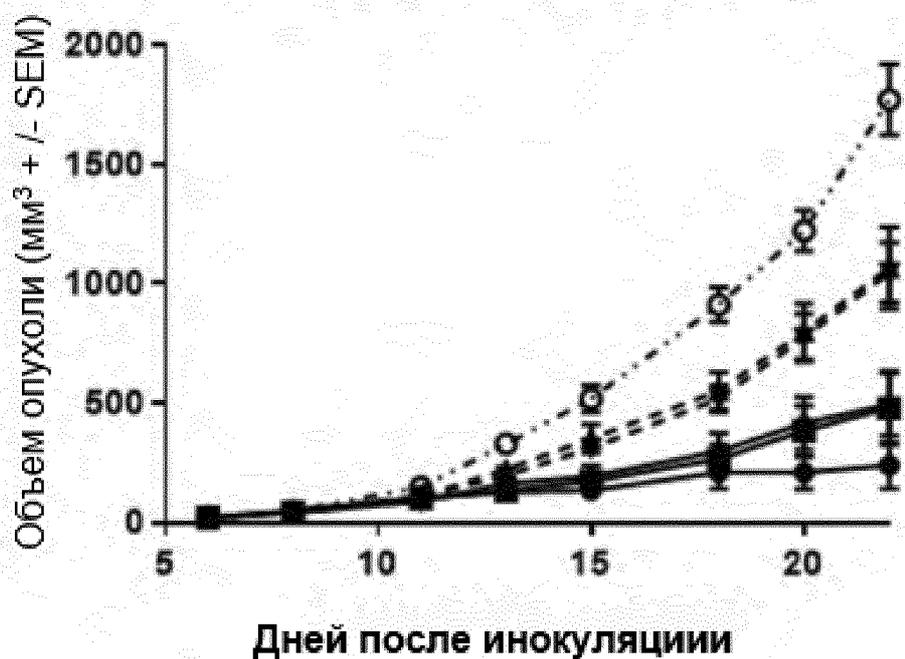
Рост опухоли



- Несущая среда
- ▲ 25 мг/кг Соединение А
- ◆ анти-PD-1
- 25 мг/кг Соединение А + антитело к PD-1

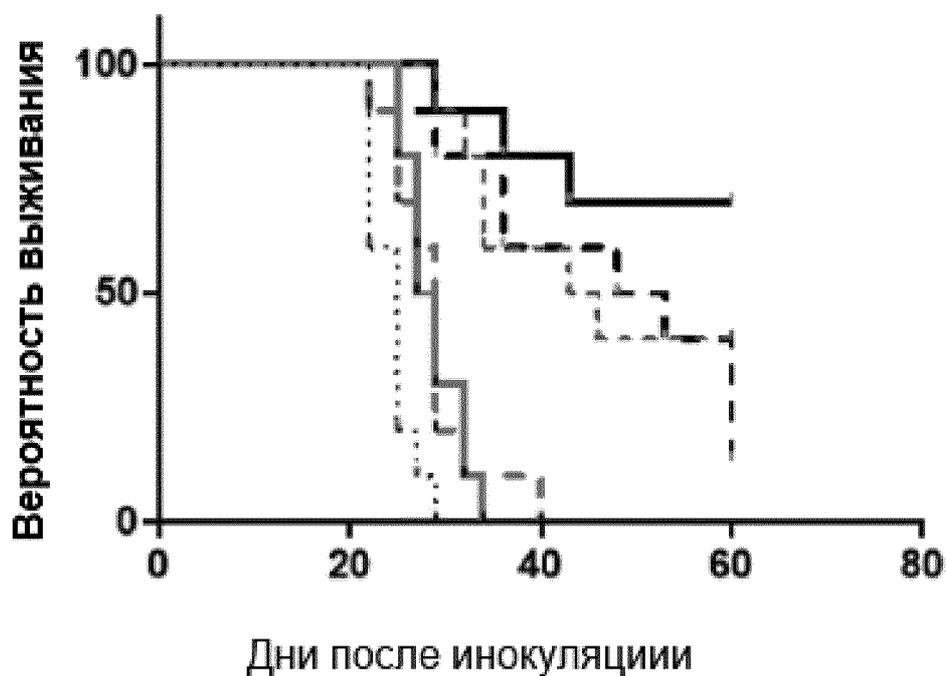
ФИГ. 1

Рост опухоли СТ26



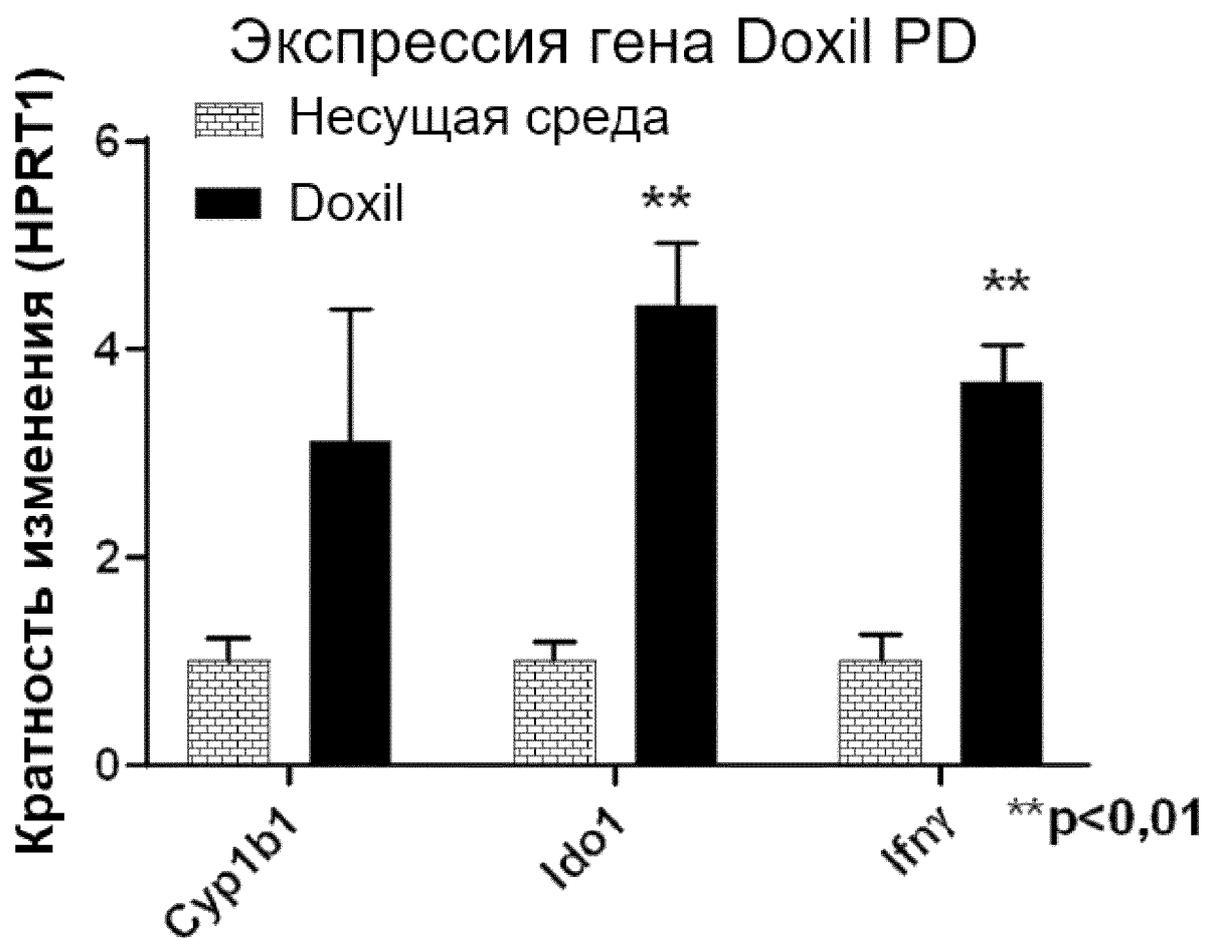
- Несущая среда
- ▲- 10 мг/кг Соединение А
- ▼- 25 мг/кг Соединение А
- ◆- анти-PD1
- 10 мг/кг Соединение А + антитело к PD1
- 25 мг/кг Соединение А + антитело к PD1

ФИГ. 2



- ... Несущая среда
- - - 10 мг/кг Соединение А
- 25 мг/кг Соединение А
- · - анти-PD1
- - - 10 мг/кг Соединение А + антитело к PD1
- 25 мг/кг Соединение А + антитело к PD1

ФИГ. 3

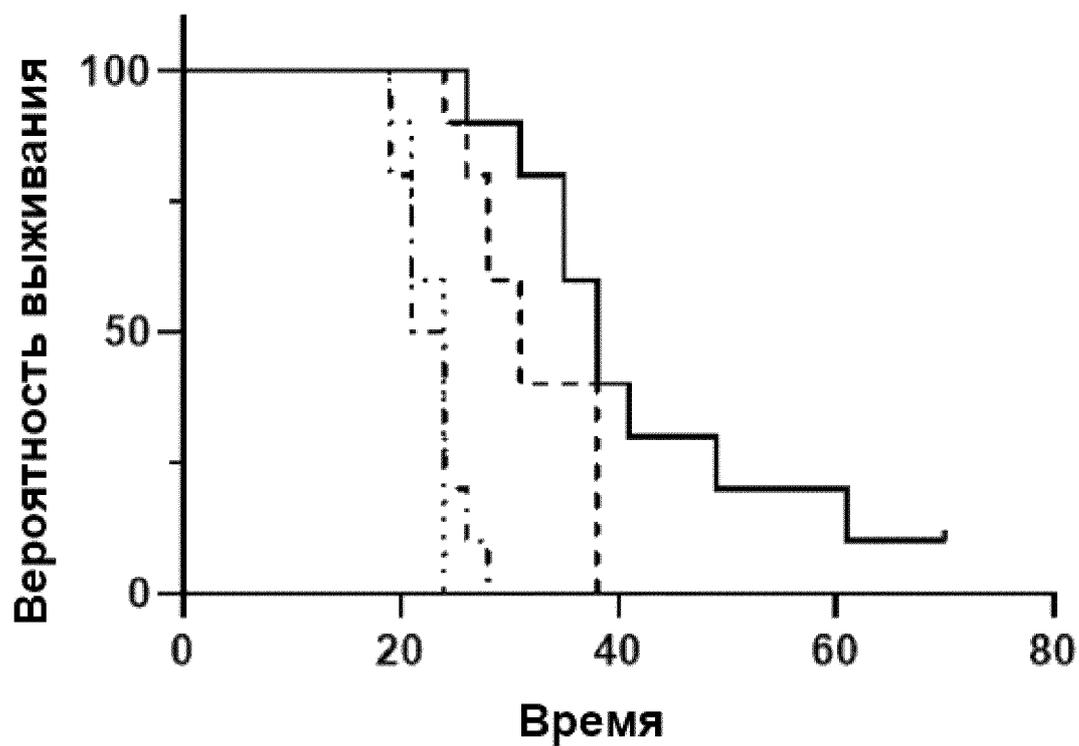


ФИГ. 4



ФИГ. 5

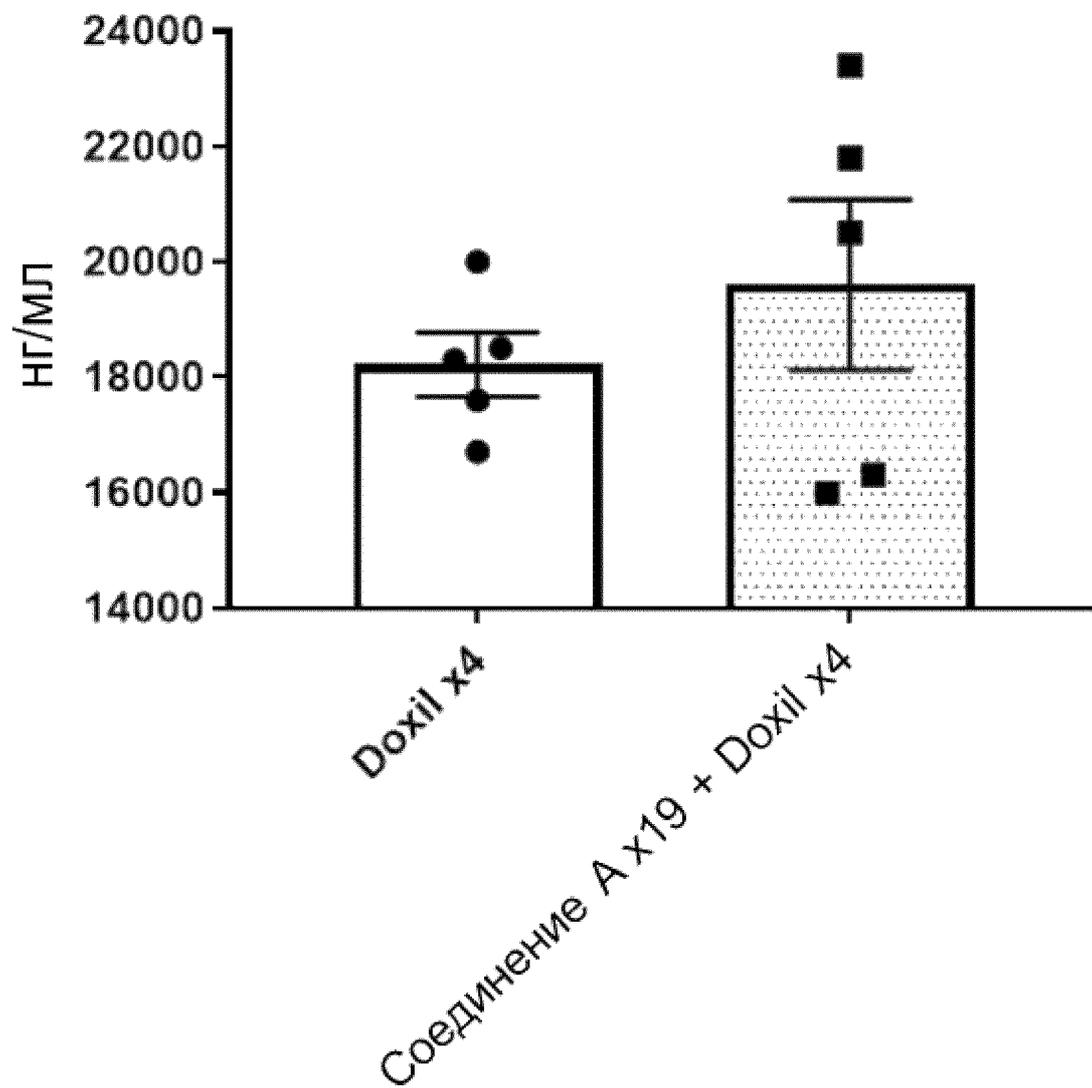
Выживаемость



- ... Несущая среда
- - - Соединение A
- · - Doxil
- Соединение A + Doxil

ФИГ. 6

Доксорубин плазмы



ФИГ. 7