

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391040 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.13

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

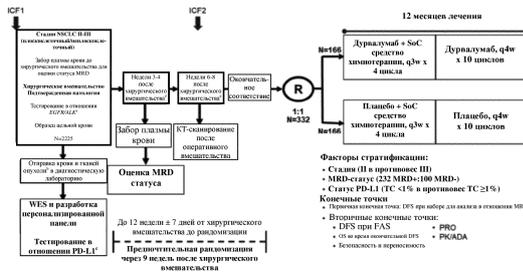
(22) Дата подачи заявки
2021.10.11

(54) ДУРВАЛУМАБ В КАЧЕСТВЕ АДЬЮВАНТА В КОМБИНАЦИИ СО СРЕДСТВОМ ХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/090,441
(32) 2020.10.12
(33) US
(86) PCT/EP2021/078050
(87) WO 2022/078958 2022.04.21
(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Деннис Филлип (US), Пул Линн (GB),
Мэй Рина (US)
(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) Изобретение в целом относится к способам лечения рака у пациента с применением дурвалумаба в комбинации со средством химиотерапии на основании статуса минимальной остаточной болезни у пациента. В частности, настоящее изобретение относится к предупреждению или лечению рецидива опухоли у пациента с применением дурвалумаба и средства химиотерапии, при этом пациент является положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+).



202391040

A1

A1

202391040

ДУРВАЛУМАБ В КАЧЕСТВЕ АДЬЮВАНТА В КОМБИНАЦИИ СО СРЕДСТВОМ ХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения рака у пациента с применением дурвалумаба в комбинации со средством химиотерапии на основании статуса минимальной остаточной болезни у пациента. В частности, настоящее изобретение относится к предупреждению или лечению рецидива опухоли у пациента с применением дурвалумаба и средства химиотерапии, при этом пациент является положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD⁺).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

До 30% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) имеют хирургически резектабельное заболевание (Molina *et al.*, *Mayo Clin. Proc.* 83(5): 584-94 (2008)). Для пациентов с II-IIIА стадией и IIIВ стадией некоторых заболеваний, хирургическое вмешательство и адъювантная стандартная (SoC) химиотерапия приводят к 5-летней безрецидивной выживаемости (DFS) всего для ~40% (Wakelee *et al.*, *Lancet. Oncol.* 18(12): 1610-23 (2017)). Адъювантная химиотерапия после резекции NSCLC является стандартной практикой для снижения риска рецидива заболевания. Большинство пациентов, которые остаются без явлений в течение 5 лет, излечиваются только хирургическим путем, но получают адъювантную терапию, поскольку в настоящее время нет четкого способа определить, кому будет полезна адъювантная химиотерапия.

Есть доказательства, что идентификация статуса минимальной остаточной болезни (MRD) пациента путем выявления циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) после операции может точно предсказать рецидив заболевания (Abbosh *et al.*, *Nature* 545(7655): 446-51 (2017); Chaudhuri *et al.*, *Cancer Discov.* 7(12): 1394-403 (2017)). В исследовании TRACERx MRD оценивали путем выявления ctDNA в образцах плазмы крови, взятых у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по причине NSCLC III стадии. У 13 из 14 пациентов, перенесших хирургическую резекцию опухоли и впоследствии перенесших послеоперационный рецидив заболевания, MRD была выявлена с помощью ctDNA до или в момент клинически доказанного рецидива заболевания (посредством SoC-визуализации или проявления симптомов) (Abbosh *et al.* (2017)). У всех 12 пациентов, у которых не было послеоперационного рецидива заболевания, MRD после операции выявлено не было (Abbosh *et al.* (2017)). Обнаружение MRD в то время, когда нет рентгенологических признаков заболевания, дает возможность для более раннего терапевтического

вмешательства (Abbosh *et al.*, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 15(9): 577-86 (2018)). У пациентов с MRD (MRD-положительных (MRD+)) безрецидивная выживаемость хуже по сравнению с пациентами без выявляемой MRD (MRD-отрицательных (MRD-)). Интересно, что у пациентов с NSCLC, которые оказались MRD+ после завершения химиолучевой терапии, результаты были лучше, если они продолжали получать консолидирующее иммунотерапевтическое лечение, по сравнению с теми пациентами MRD+, которые этого не делали. Эти данные свидетельствуют о том, что иммунотерапия может улучшить результаты у пациентов с NSCLC с MRD+ после завершения SoC (Moding, *et al. Nat Cancer* 1, 176–183 (2020)).

Дурвалумаб может быть эффективен в случаях остаточного рака, о чем свидетельствует улучшенная выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS), которая наблюдается при применении дурвалумаба по сравнению с плацебо после радикальной конкурентной химиолучевой терапии в исследовании PACIFIC (Antonia *et al* 2018, Gray *et al* 2019). Кроме того, вмешательство в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией по сравнению с одной химиотерапией улучшает PFS и OS при распространенном NSCLC (Gandhi *et al* 2018, Gadgeel *et al* 2019, Paz-Ares *et al* 2018). Эти данные свидетельствуют о том, что более раннее вмешательство с иммунотерапией в качестве адъювантной терапии после лечебной терапии может улучшить результаты при NSCLC на ранней стадии, предотвратить прогрессирование и избежать необходимости подвергать пациентов потенциально более токсичным схемам химиотерапии при метастазах.

Это исследование, описанное в настоящем документе, показывает, что обнаружение MRD путем выделения ctDNA после полной резекции ± неоадъювантная и/или адъювантная терапия NSCLC II-III стадии определяет популяцию пациентов с высоким риском, которые получают пользу от дополнительной адъювантной терапии. Кроме того, это исследование показывает, что при лечении этой группы пациентов адъювантная монотерапия дурвалумабом более эффективна, чем плацебо.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В изобретении представлен способ предупреждения рецидива опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение дурвалумаба и химиотерапии пациенту, при этом пациент является положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+).

В изобретении представлен также способ лечения рецидива опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий (а) определение того, является ли пациент положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+); и (b) лечение или продолжение лечения, если пациент идентифицирован как MRD+, в котором лечение предусматривает лечение дурвалумабом и средством химиотерапии.

Конкретные варианты осуществления заявленного изобретения станут явными из следующего более подробного описания некоторых вариантов осуществления и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

На фиг. 1 показана схема общего дизайна исследования.

На фиг. 2А-2В показана полная схема дозирования по группам лечения в течение 12-месячного периода лечения. На фиг. 2А показана схема дозирования для введения каждые три недели в течение 4 циклов. На фиг. 2В показана схема дозирования для введения каждые четыре недели в течение 10 циклов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения рака у пациента с применением дурвалумаба в комбинации со средством химиотерапии на основании статуса минимальной остаточной болезни у пациента. В частности, настоящее изобретение относится к предупреждению или лечению рецидива опухоли у пациента с применением дурвалумаба и средства химиотерапии, при этом пациент является положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+).

При применении согласно настоящему изобретению, если не указано иное, все технические и научные термины следует понимать как имеющие то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области. Если согласно контексту не требуется иное, то термины в единственном числе будут включать форму множественного числа, и термины во множественном числе будут включать форму единственного числа.

В конкретных вариантах осуществления, описанных в данном документе, представлен способ предупреждения рецидива опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение дурвалумаба и средства химиотерапии пациенту, при этом пациент является положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+).

В конкретных вариантах осуществления, описанных в данном документе, представлен способ лечения рецидива опухоли у пациента, нуждающегося в этом,

включающий (а) определение того, является ли пациент положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+); и (б) лечение или продолжение лечения, если пациент идентифицирован как MRD+, в котором лечение предусматривает лечение дурвалумабом и средством химиотерапии.

Статус MRD пациента можно определить с помощью способов, известных в уровне техники (см., например, Abbosh *et al.* (2017); Chaudhuri *et al.* (2017)). В некоторых вариантах осуществления статус MRD пациента можно определить с помощью многостадийного анализа. Во-первых, выполняют секвенирование полного экзона (WES) ДНК, экстрагированной из опухолевой ткани пациента и контролируемой в отношении мутации зародышевой линии с помощью WES цельной крови пациента. Затем разрабатывают персонализированную панель, состоящую из вариантов опухоли пациента, экспрессируемых с высокой частотой. Эту панель затем применяли для определения присутствия этих вариантов в ctDNA, экстрагированной из плазмы крови пациента, и пациент считается MRD+, если в панели выявляют вариант опухоли. Данный персонализированный подход позволяет с высокой чувствительностью выявить варианты опухоли пациентов в ДНК, экстрагированной из их плазмы крови.

В некоторых вариантах осуществления определение того, является ли пациент положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+), определяют с помощью (а) секвенирования всего или части генома или экзона опухоли пациента с определением клональных и/или субклональных мутаций в опухоли; (б) определения набора реагентов, с помощью которых возможно выявлять наличие ДНК из опухоли по наличию клональных и/или субклональных мутаций; и (с) анализа образца, содержащего ДНК из опухоли, полученной от пациента после удаления опухоли, и определенного набора реагентов для определения рецидива опухоли путем выявления клональных и/или субклональных мутаций в образце. Наличие и/или распространение клональных и/или субклональных мутаций, характерных для опухоли, в образце пациента указывает на рецидив опухоли. Клональные и/или субклональные мутации, характерные для опухоли пациента, определяют путем секвенирования всего или части всего генома и/или экзона ДНК опухоли, в некоторых случаях после резекции опухоли у пациента. Образец, полученный от пациента, анализируют на наличие и/или распространение клональных и/или субклональных мутаций с применением набора реагентов, разработанных или определенных для выявления присутствия ДНК из опухоли по наличию специфических клональных и/или субклональных мутаций, идентифицированных для конкретного представляющего интерес субъекта.

В некоторых вариантах осуществления секвенирование проводят с использованием биоптата опухоли всей опухоли или ее части или одного или нескольких участков опухоли, бесклеточной ДНК (cfDNA), циркулирующей опухолевой ДНК, опухолевой ДНК, полученной из экзосом, или циркулирующих опухолевых клеток субъекта. В некоторых вариантах осуществления секвенирование проводят с использованием опухоли или ее участка после удаления опухоли. В некоторых вариантах осуществления секвенируют весь или часть генома или экзона по меньшей мере двух участков опухоли и определяют клональные и/или субклональные мутации на основе того, какие мутации возникают в каких участках опухоли. В некоторых вариантах осуществления определенный набор реагентов содержит праймеры для мультиплексной ПЦР, и анализ представляет собой мультиплексную ПЦР. В некоторых вариантах осуществления секвенирование проводят с использованием плазмы крови, полученной от пациента, или образец для анализа представляет собой образец плазмы крови пациента.

MRD, на что указывает выявление ctDNA, может обнаружить наличие клинически неразличимой остаточной опухоли после целенаправленной лечебной терапии (хирургическое вмешательство ± химиотерапия/лучевая терапия). Обнаружение MRD в то время, когда нет рентгенологических признаков заболевания, дает возможность для более раннего терапевтического вмешательства. У пациентов с MRD+ безрецидивная выживаемость хуже по сравнению с пациентами с MRD-. Таким образом, пациенты с MRD+ могут получать пользу от более раннего вмешательства и расширения лечения, включая иммунотерапию отдельно или в комбинации с химиотерапией; кроме того, пациенты с MRD- (большинство которых излечиваются только хирургическим путем) могут быть избавлены от более интенсивной терапии и связанной с ней ненужной токсичности. Установление клиренса ctDNA в качестве нового суррогата общей выживаемости (OS) или безрецидивной выживаемости (DFS) позволяет ускорить принятие новых терапевтических стратегий в условиях адъювантного NSCLC для устранения терапевтически уязвимой остаточной болезни после лечебной терапии SoC.

В настоящем изобретении преимущественно представлен усовершенствованный, чувствительный, персонализированный анализ, основанный на секвенировании иссеченной первичной опухоли вместе с образцом цельной крови для получения сигнатуры MRD, специфичной для пациента. Это приводит к оптимальному привлечению пациентов с MRD+ перед адъювантной терапией SoC.

Термин "пациент" подразумевается как включающий человека и животных, отличных от человека, в частности млекопитающих.

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, относятся к лечению у субъекта нарушения, представляющего собой опухоль, и/или нарушения, представляющего собой рак. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), опухоль молочной железы, колоректальную опухоль или опухоль предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточная опухоль легкого представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному или крупноклеточную карциному.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее подвергался полной резекции немелкоклеточной опухоли легкого. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточная опухоль легкого находилась на I стадии, II стадии или III стадии. Адьювантная химиотерапия после резекции NSCLC является стандартной практикой для снижения риска рецидива заболевания. В конкретных вариантах осуществления лечение представляет собой адьювантное лечение.

Используемые в данном документе термины "лечение" или "лечить" относятся к терапевтическому лечению. В число нуждающихся в лечении входят субъекты с раком. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе способы можно применять для лечения опухолей. В других вариантах осуществления лечение опухоли предусматривает подавление роста опухоли, стимулирование уменьшения опухоли или как подавление роста опухоли, так и стимулирование уменьшения опухоли.

Используемые в данном документе термины "введение" или "осуществление введения" относятся к предоставлению, приведению в контакт и/или доставке соединения или соединений любым подходящим путем для достижения требуемого эффекта. Введение может включать без ограничения пероральное, сублингвальное, парентеральное (например, внутривенную, подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутриочаговую или внутричерепную инъекцию), трансдермальное, местное, трансбуккальное, ректальное, вагинальное, назальное, офтальмическое, посредством ингаляции или имплантов.

Несмотря на улучшение результатов при ингибировании иммунных контрольных точек одним средством, только небольшая часть пациентов с NSCLC отвечает на лечение. Было продемонстрировано, что сочетание химиотерапии с иммунотерапией улучшает эти показатели ответа и способствует более агрессивному лечению пациентов с метастатическим заболеванием до снижения работоспособности, которое неизбежно происходит при прогрессировании заболевания (PD). Комбинация химиотерапии и ингибирования контрольных точек также продемонстрировала преимущества в качестве

лечения первой линии для ранее не получавшего лечения метастатического плоскоклеточного NSCLC. В конкретных вариантах осуществления в настоящем документе представлены способы лечения пациента с применением комбинированного лечения, включающего дурвалумаб и химиотерапию. Целью комбинированной химиотерапии является использование средств, которые воздействуют на раковые клетки различными механизмами, тем самым снижая риск развития резистентности.

Становится все более очевидным, что рак распознается иммунной системой, и при некоторых обстоятельствах иммунная система может контролировать или даже устранять опухоли. PD-L1 является частью комплексной системы рецепторов и лигандов, которые вовлечены в контроль активации Т-клеток. Когда PD-L1 связывается с PD-1, ингибирующий сигнал передается в Т-клетку, что снижает продукцию цитокинов и подавляет пролиферацию Т-клеток. Опухолевые клетки используют этот путь иммунных контрольных точек как механизм уклонения от обнаружения и подавления иммунного ответа. PD-L1 экспрессируется при широком спектре форм рака. В настоящее время к множеству клинических данных добавлены неклинические данные, показывающие, что блокада отрицательных регуляторных сигналов к Т-клеткам, таким как PD-L1, имеет многообещающую клиническую активность.

В конкретных вариантах осуществления способ лечения, раскрытый в настоящем документе, включает дурвалумаб. Термин "дурвалумаб", используемый в данном документе, относится к антителу, которое селективно связывает PD-L1 и блокирует связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и CD80, как описано в патенте США № 9493565 (в котором дурвалумаб упоминается как "2.14H9OPT"), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Домен дурвалумаба, представляющий собой кристаллизующийся фрагмент (Fc), содержит тройную мутацию в константном домене тяжелой цепи IgG1, которая уменьшает степень связывания с компонентом C1q системы комплемента и Fcγ-рецепторами, отвечающими за опосредование антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности ("ADCC"). Дурвалумаб может ослаблять опосредованное PD-L1 подавление активации Т-клеток человека *in vitro* и ингибировать рост опухоли в ксенотрансплантатной модели посредством зависимого от Т-клеток механизма.

В некоторых вариантах осуществления средство химиотерапии предусматривает химиотерапевтическое средство на основе платины.

В некоторых вариантах осуществления средство химиотерапии предусматривает по меньшей мере одно из паклитаксела, карбоплатина, пеметрекседа или цисплатина.

Доза дурвалумаба и средства химиотерапии, подлежащая введению пациенту, будет варьироваться, отчасти, в зависимости от размера (веса тела, поверхности тела или размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента.

В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб и средство химиотерапии вводят в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или более длительного периода лечения. В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб и средство химиотерапии вводят в течение трехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение девятинедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение однолетнего или более длительного периода лечения. В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб и средство химиотерапии вводят в течение двухмесячного периода лечения, в течение четырехмесячного периода лечения, в течение шестимесячного периода лечения или в течение двенадцатимесячного периода лечения.

В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб и средство химиотерапии вводят каждые две недели, каждые две недели, каждые четыре недели, каждые пять недель, каждые шесть недель, каждые семь недель, каждые восемь недель, каждые девять недель или каждые десять недель.

В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб и средством химиотерапии вводят каждые три недели в виде четырех доз с последующим введением дурвалумаба каждые четыре недели.

В конкретных вариантах осуществления дурвалумаб и по меньшей мере одно средство химиотерапии вводят одновременно, параллельно, отдельно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб вводят перед химиотерапией. В дополнительных вариантах осуществления дурвалумаб вводят одновременно со средством химиотерапии.

В конкретных вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение пациенту лучевой терапии. Например, пациенты с патологически подтвержденным заболеванием N2 или положительными плевральными краями будут получать адьювантную послеоперационную лучевую терапию (PORT) при условии, что лучевую терапию проводят после химиотерапии (т. е. во время монотерапии дурвалумабом или плацебо), но не одновременно с химиотерапией. В конкретных вариантах

осуществления пациенту вводят дозу в диапазоне от 50 до 60 Гр, от 1,8 до 2 Гр на фракцию или 5 фракций в неделю.

В конкретных вариантах осуществления лучевая терапия представляет собой лучевую терапию с модулированной интенсивностью (IMRT) или 3D конформную лучевую терапию.

В некоторых вариантах осуществления успех лечения определяют по увеличению выживаемости без признаков заболевания (DFS) по сравнению со стандартным лечением. DFS определяют как время от даты рандомизации до любого из приведенных ниже событий.

- Рецидив заболевания:
 - местный, регионарный или отдаленный рецидив заболевания.
- Диагноз: второй первичный NSCLC.

ИЛИ

- Летальный исход по любой причине.

"Стандарт лечения" (SoC) и "средство химиотерапии на основе платины" относится к лечению средством химиотерапии, включающему по меньшей мере один из паклитаксела, карбоплатина, пеметрекседа или цисплатина.

При применении для введения *in vivo* составы по настоящему изобретению должны быть стерильными. Составы по настоящему изобретению могут быть стерилизованы посредством различных способов стерилизации, в том числе, например, стерилизующей фильтрации или облучения. В одном варианте осуществления состав подвергают стерилизации посредством фильтрации с применением предварительно стерилизованного фильтра с диаметром пор 0,22 микрона. Стерильные композиции для инъекций могут быть составлены согласно обычной фармацевтической практике, как описано в "Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Составы могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть получены посредством любого способа, известного в области фармации. Фактические уровни доз активных ингредиентов в составе по настоящему изобретению можно изменять таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения требуемого терапевтического ответа у конкретного субъекта, композиции и способа введения без проявления токсичности в отношении субъекта (например, "терапевтически эффективное количество"). Дозу также можно вводить посредством непрерывной инфузии (например, с помощью насоса). Вводимая доза

также может зависеть от пути введения. Например, для подкожного введения может потребоваться более высокая доза, чем для внутривенного введения.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры являются иллюстративными для конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и различных путей их применения. Они изложены исключительно для пояснительных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем заявленного изобретения.

Пример 1. Эффективность дурвалумаба в качестве адъюванта в комбинации со средством химиотерапии на основе платины при полностью резецированном NSCLC II-III стадии

В настоящем документе раскрыто рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности адъювантной терапии дурвалумабом по сравнению с плацебо у пациентов с NSCLC II-III стадии, которые подверглись радикальной лечебной терапии (полная резекция \pm неоадъювантная и/или адъювантная терапия), у которых нет признаков рецидива заболевания, определяемого по RECIST 1.1, и которые становятся MRD+ в течение 96-недельного периода наблюдения. Общая схема исследования подытожена на фиг. 1. Основной целью исследования является оценка эффективности дурвалумаба + средства химиотерапии SoC по сравнению с плацебо + средство химиотерапии SoC, измеренная по безрецидивной выживаемости (DFS) у пациентов с положительным результатом в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+). Исторические данные показали, что улучшение DFS, наблюдаемое у пациентов с MRD+, получавших адъювантное средство химиотерапии, согласуется с улучшением результата OS, что предполагает связь между этими двумя конечными точками в этих условиях (Mauguen *et al.*, *Lancet Oncol.* 14(7): 619-26 (2013)). Дополнительные цели заключаются в том, чтобы оценить эффективность дурвалумаба + средство химиотерапии SoC для выведения ctDNA у пациентов с MRD+ по сравнению с плацебо + средство химиотерапии SoC; оценить взаимосвязь между эффектом лечения в отношении DFS и эффектом лечения в отношении конечных точек ctDNA; оценить прогностическую значимость выявления MRD по данным ctDNA при NSCLC; оценить связь мутационной нагрузки опухоли (TMB) с эффективностью дурвалумаба + средство химиотерапии SoC по сравнению с плацебо + средство химиотерапии SoC; и исследовать взаимосвязь между исходной экспрессией опухолевых клеток (TC) PD-L1 у пациента и результатами эффективности дурвалумаба + средство химиотерапии SoC по

сравнению с плацебо + средство химиотерапии SoC. Представленные в исследовании варианты SoC включают средства, которые обычно применяют в адьювантной терапии. В таблице 1 показаны исследуемые средства для лечения, применяемые в исследовании.

Таблица 1

Название исследуемого средства для лечения	Дурвалумаб	Плацебо	Стандарт лечения		
			Плоскоклеточная гистология	Неплоскоклеточная гистология	
				Карбоплатин/ Паклитаксел	Цисплатин/ Пеметрексед
Доза	Раствор для инфузий во флаконе 500 мг после разбавления, 50 мг/мл	Раствор для инфузий во флаконе после разбавления	Поставляемые локально	Поставляемые локально	Поставляемые локально
Путь введения	IV	IV	IV	IV	IV
Инструкции в отношении дозы	Инфузия 1500 мг в течение 60 минут q3w x 4 цикла, затем 1500 мг в течение 60 минут q4w x 10 циклов, в общей сложности до 12 месяцев лечения	Инфузия в течение 60 минут q3w x 4 цикла с последующей инфузией в течение 60 минут q4w x 10 циклов до 12 месяцев лечения	Паклитаксел (200 мг/м ²) и карбоплатин (AUC 6) День 1 каждого 3-недельного цикла в течение 4 циклов	Пеметрексед (500 мг/м ²) и цисплатин (75 мг/м ²) День 1 каждого 3-недельного цикла в течение 4 циклов	Пеметрексед (500 мг/м ²) с карбоплатином (AUC 5) День 1 каждого 3-недельного цикла в течение 4 циклов
Упаковка и маркировка	Исследуемое средство для лечения будут поставлять во флаконах по 500 мг. Каждый флакон по 500 мг будут маркировать в соответствии с Приложением 13 Надлежащей производственной практики (GMP) и нормативными требованиями страны.	Исследуемый препарат будут поставлять во флаконах. Каждый флакон будут маркировать в соответствии с Приложением 13 Надлежащей производственной практики (GMP) и нормативными требованиями страны.	Поставляемые локально на месте	Поставляемые локально на месте	Поставляемые локально на месте
Поставщик	AstraZeneca	AstraZeneca	Поставляемые локально на месте	Поставляемые локально на месте	Поставляемые локально на месте

Конечные точки ctDNA для исследования определяют по приведенным ниже критериям.

- Лучший общий показатель клиренса (число конвертирую в любое время).
- Лучший подтвержденный показатель клиренса (как указано выше, но подтверждают при последующем посещении).
- Время до клиренса ctDNA.
- Продолжительность клиренса ctDNA.
- Время до возвращения ctDNA.
- Время до подтвержденного возвращения ctDNA.
- Изменения частот вариантных аллелей (VAF) после лечения.

Оценки эффективности первичной конечной точки в отношении DFS будут получены в соответствии с рекомендациями RECIST 1.1 и предварительно заданными определениями рецидива заболевания (т.е. местный или региональный рецидив, отдаленный рецидив, второй первичный NSCLC) и оценками выживаемости. Всех пациентов будут отслеживать в отношении рецидива заболевания до проведения первичного анализа и на выживаемость до завершения исследования. DFS будут анализировать с применением стратифицированного логарифмического рангового теста. Эффект лечения будут оценивать с точки зрения отношения опасности (HR) вместе с соответствующим 95% доверительным интервалом (CI) по модели пропорциональных опасностей Кокса, стратифицированной по стадии заболевания, статусу PD-L1 и статусу MRD. Для первичного анализа в наборе анализа в отношении MRD+ фактор стратификации статуса MRD не будет включен. Анализы подгрупп будут проводить в следующих подгруппах (но не ограничиваясь этими подгруппами), сравнивая DFS между дурвалумабом плюс средство химиотерапии SoC и плацебо плюс средство химиотерапии SoC как в наборе для анализа в отношении MRD+, так и в полном наборе для анализа:

- статус PD-L1 (TC <1% по сравнению с $\geq 1\%$);
- статус PD-L1 (TC <25% и $\geq 25\%$);
- ТМВ (высокая, низкая).

В этом исследовании применяли 2-уровневое информированное согласие и процесс скрининга, при котором первоначальные критерии включения оценивают в течение первого периода скрининга, а дополнительные критерии включения/исключения оценивают в течение второго периода скрининга. В исследовании будет скрининг приблизительно 1500-2300 пациентов и рандомизация приблизительно 230-340 пациентов с MRD+ с NSCLC II-III стадии (согласно Руководству по стадированию IASLC в торакальной онкологии вер.

8.0), у которых опухоли предусматривают EGFR и ALK дикого типа и которые завершили лечебную терапию.

Это исследование также требует обязательного генетического тестирования. Во время первого скрининга выполняют секвенирование полного экзома (WES) с резецированной опухолевой тканью пациента, и производные опухолеспецифические варианты ДНК идентифицируют путем удаления фоновых вариантов зародышевой линии, определенных с помощью WES образца цельной крови пациента. Затем создают персонализированную панель, состоящую из до 50 вариантов опухоли пациента, присутствующих с высокой частотой. Эту панель затем применяют для определения присутствия этих опухолеспецифических вариантов в ДНК, экстрагированной из плазмы крови пациента. Пациент считается MRD+, если в панели выявляют специфичные для пациента варианты опухоли.

Резецированную опухолевую ткань, собранную во время первого скрининга, будут оценивать в отношении экспрессии EGFR/ALK и лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-L1) в центральной референс-лаборатории. Пациенты, у которых тесты опухолевой ткани дают положительный результат в отношении мутации EGFR и/или транслокации ALK, будут исключены из исследования. Кроме того, статус PD-L1 должен быть известен до рандомизации и необходим для нее.

Подходящие пациенты будут включены в 96-недельный период наблюдения, в течение которого их будут контролировать в отношении появления MRD. Во время наблюдения пациента будут оценивать в отношении:

MRD путем забора образца плазмы крови каждые 6 недель (q6w \pm 3 дня) и будут проводить КТ-сканирование каждые 12 недель

(q12w \pm 1 неделя) до 96 недель. Пациенты с признаками рецидива заболевания, определяемого по RECIST 1.1, в течение периода наблюдения не подлежат рандомизации и не

будут дальше следовать как часть исследования; однако данные, касающиеся их рецидива, должны быть

зарегистрированы. Пациенты, которые становятся MRD+ во время наблюдения (включая случаи, когда анализ первого собранного образца плазмы крови [отмечающий начало наблюдения] возвращает статус MRD+), будут

проходить второй период скрининга. У пациентов, ранее получавших неоадьювантную иммунотерапию, должна быть MRD на основании анализа первого взятого образца плазмы крови (что знаменует собой начало наблюдения).

Как только будут соблюдены все дополнительные критерии включения и ни один из критериев исключения, то пациенты будут подходить для рандомизации. Пациенты должны быть рандомизированы как можно скорее после подтверждения критериев приемлемости, а лечение должно начинаться в течение 3 дней после рандомизации. Приблизительно 230-290 пациентов MRD+ будут рандомизированы 1:1 в одну из двух схем лечения (фиг. 2):

- (1) монотерапия дурвалумабом в дозе 1500 мг или плацебо каждые 4 недели (q4w) внутривенно (IV); пациентов будут лечить в течение периода общей продолжительностью до 24 месяцев (26 циклов), до рецидива заболевания или до тех пор, пока не будут соблюдены другие конкретные критерии прекращения лечения (в зависимости от того, что наступит раньше); или
- (2) лечение дурвалумабом каждые 3 недели (q3w) в течение 4 циклов плюс средство химиотерапии SoC q3w до 4 циклов или плацебо q3w в течение 4 циклов плюс средство химиотерапии SoC q3w в течение до 4 циклов с последующим введением дурвалумаба или плацебо каждые четыре недели (q4w) до 10 дополнительных циклов (общей продолжительностью до 12 месяцев лечения), до рецидива заболевания или до тех пор, пока не будут соблюдены другие конкретные критерии прекращения лечения (в зависимости от того, что произойдет раньше).

Подсчитано, что у 60% рандомизированных пациентов PD-L1 TC будет $\geq 1\%$. Чтобы обеспечить рандомизацию в исследовании целевых 170 пациентов с PD L1 TC $\geq 1\%$, набор пациентов с PD-L1 TC $<1\%$ в наблюдение будет прекращен сразу после рандомизации 114 пациентов с PD-L1 TC $<1\%$. Остальные пациенты с PD-L1 TC $<1\%$ будут немедленно выведены из-под наблюдения. Дополнительные данные об этих пациентах собираться не будут. Пациенты, у которых во время первого скрининга будет установлено, что PD-L1 TC $<1\%$, не будут подходить для продолжения наблюдения и будут считаться неудачей проведения скрининга. Любой пациент с PD-L1 TC $<1\%$, который уже находится в группе наблюдения, останется в исследовании. Аналогичным образом, набор в исследование завершится после рандомизации 284 пациентов MRD+. Пациенты, находящиеся под наблюдением, будут немедленно выведены из исследования, и их дополнительные данные не будут собираться. Пациенты, уже находящиеся в группе наблюдения, останутся в исследовании.

До 142 пациентов, завершивших 96-недельный период наблюдения, сохраняющих MRD- и не имеющих признаков рецидива заболевания, определенного по RECIST 1.1, могут быть подходящими для включения в

период наблюдения. Этим пациентам будут наблюдать в отношении SAE, DFS, OS, последующей противоопухолевой терапии и оценок MRD в течение 24 месяцев или до завершения исследования (в зависимости от того, что произойдет раньше). Пациентов, завершивших 24-месячное наблюдение, будут наблюдать в отношении OS до конца исследования. Данные этой когорты пациентов будут сравнивать с данными пациентов, рандомизированных в группу плацебо, чтобы подтвердить вывод о том, что MRD можно использовать в качестве прогностического биомаркера для выявления пациентов с высоким риском рецидива заболевания до выявления рентгенологических признаков заболевания. После завершения лечения дурвалумабом или плацебо пациентов будут наблюдать в отношении безопасности, статуса ctDNA, рецидива заболевания и статуса выживаемости через определенные промежутки времени до первичного анализа в отношении DFS. Пациентов будут наблюдать в отношении долгосрочной выживаемости до конца исследования.

Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый независимый патент и публикация были специально и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. Цитирование или определение любого литературного источника в каком-либо разделе настоящей заявки не должно рассматриваться как признание того, что такой литературный источник доступен в качестве предшествующего уровня техники по отношению к заявленному изобретению.

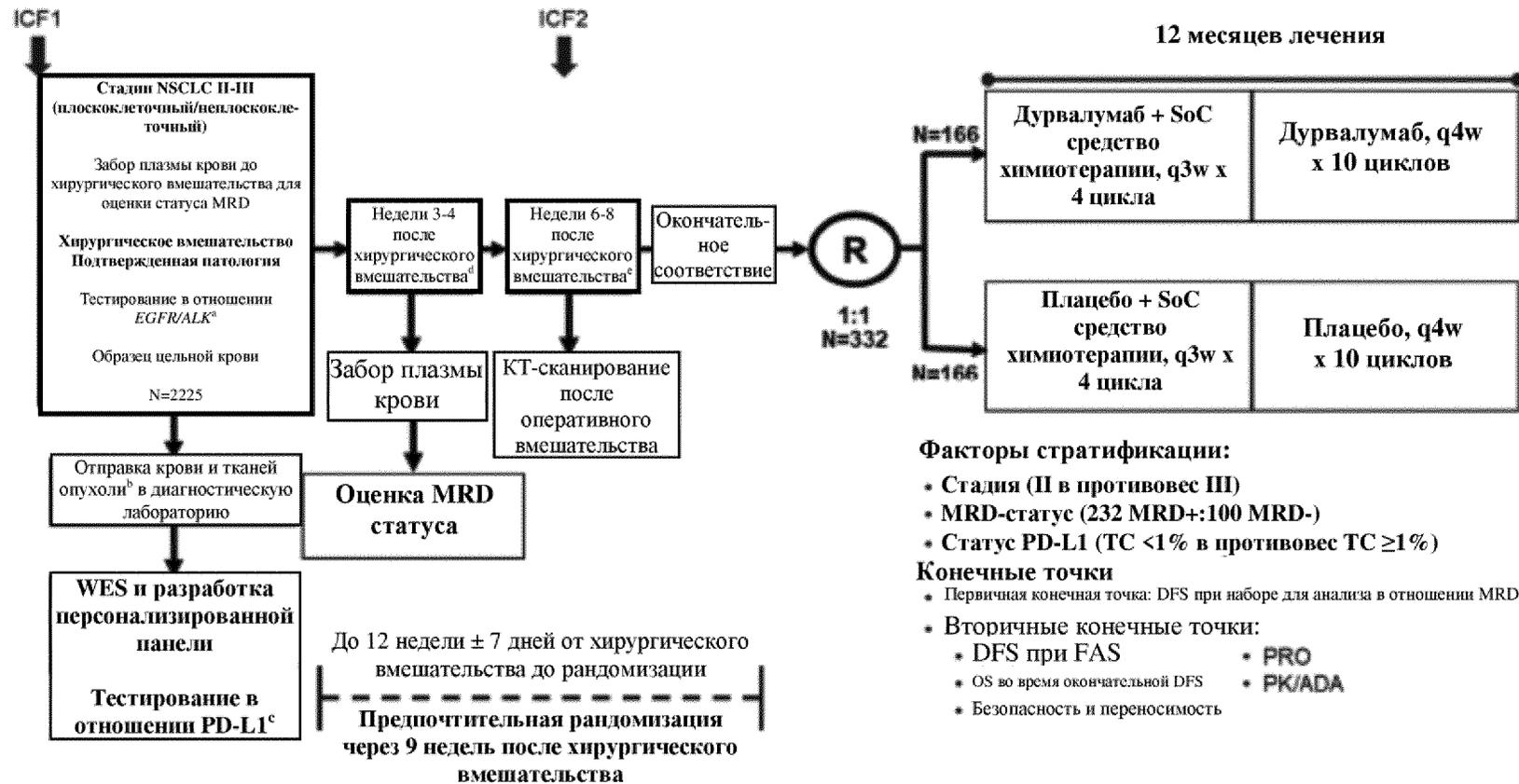
Формула изобретения

1. Способ предупреждения рецидива опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение дурвалумаба и средства химиотерапии пациенту, где пациент является положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+).
2. Способ по п. 1, где средство химиотерапии предусматривает по меньшей мере одно из паклитаксела, карбоплатина, пеметрекседа или цисплатина.
3. Способ по п. 1, где опухоль представляет собой опухоль легкого, опухоль молочной железы, колоректальную опухоль, опухоль предстательной железы или меланому.
4. Способ по п. 3, где опухоль представляет собой немелкоклеточную опухоль легкого.
5. Способ по п. 4, где немелкоклеточная опухоль легкого представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному или крупноклеточную карциному.
6. Способ по п. 4, где пациент ранее подвергался полной резекции немелкоклеточной опухоли легкого.
7. Способ по п. 6, где немелкоклеточная опухоль легкого находится на I стадии, II стадии или III стадии.
8. Способ по п. 1, где дурвалумаб и средство химиотерапии вводят каждые три недели.
9. Способ по п. 1, где дурвалумаб и средство химиотерапии вводят каждые четыре недели.
10. Способ по п. 1, где дурвалумаб и средство химиотерапии вводят каждые три недели в виде четырех доз с последующим введением дурвалумаба каждые четыре недели.

11. Способ по п. 1, где дурвалумаб и по меньшей мере одно средство химиотерапии вводят одновременно, отдельно или последовательно.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где введение дурвалумаба и средства химиотерапии приводит к увеличению выживаемости без признаков заболевания по сравнению со стандартным лечением.
13. Способ лечения рецидива опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий
 - (a) определение того, является ли пациент положительным в отношении минимальной остаточной болезни (MRD+); и
 - (b) лечение или продолжение лечения, если пациент идентифицирован как MRD+, где лечение предусматривает лечение дурвалумабом и средством химиотерапии.
14. Способ по п. 13, где средство химиотерапии предусматривает по меньшей мере одно из паклитаксела, карбоплатина, пеметрекседа или цисплатина.
15. Способ по п. 13, где опухоль представляет собой опухоль легкого, опухоль молочной железы, колоректальную опухоль, опухоль предстательной железы или меланому.
16. Способ по п. 15, где опухоль представляет собой немелкоклеточную опухоль легкого.
17. Способ по п. 16, где немелкоклеточная опухоль легкого представляет собой плоскоклеточную карциному, аденокарциному или крупноклеточную карциному.
18. Способ по п. 16, где пациент ранее подвергался полной резекции немелкоклеточной опухоли легкого.
19. Способ по п. 18, где немелкоклеточная опухоль легкого находится на I стадии, II стадии или III стадии.
20. Способ по п. 13, где дурвалумаб и средство химиотерапии вводят каждые три недели.

21. Способ по п. 13, где дурвалумаб и средство химиотерапии вводят каждые четыре недели.
22. Способ по п. 13, где дурвалумаб и средство химиотерапии вводят каждые три недели в виде четырех доз с последующим введением дурвалумаба каждые четыре недели.
23. Способ по п. 13, где дурвалумаб и по меньшей мере одно средство химиотерапии вводят одновременно, отдельно или последовательно.
24. Способ по п. 13, где наличие у пациента минимальной остаточной болезни (MRD+) определяют с помощью
- (а) секвенирования всего или части генома или экзома опухоли пациента с определением клональных и/или субклональных мутаций в опухоли;
 - (b) определения набора реагентов, с помощью которых возможно выявлять наличие ДНК из опухоли по наличию клональных и/или субклональных мутаций; и
 - (с) анализа образца, содержащего ДНК из опухоли, полученной от пациента после удаления опухоли, и определенного набора реагентов для определения рецидива опухоли путем выявления клональных и/или субклональных мутаций в образце.
25. Способ по п. 24, где секвенирование проводят с использованием биоптата опухоли всей опухоли или ее части или одного или нескольких участков опухоли, бесклеточной ДНК (cfDNA), циркулирующей опухолевой ДНК, опухолевой ДНК, полученной из экзосом, или циркулирующих опухолевых клеток субъекта.
26. Способ по п. 25, где секвенирование проводят с использованием опухоли или ее участка после удаления опухоли.
27. Способ по п. 24, где секвенируют весь или часть генома или экзома по меньшей мере двух участков опухоли и определяют клональные и/или субклональные мутации на основе того, какие мутации возникают в каких участках опухоли.
28. Способ по любому из пп. 24-27, где определенный набор реагентов содержит праймеры для мультиплексной ПЦР, и анализ представляет собой мультиплексную ПЦР.

29. Способ по любому из пп. 24-27, где секвенирование проводят с использованием плазмы крови, полученной от пациента, или образец для анализа представляет собой образец плазмы крови пациента.
30. Способ по любому из пп. 13-23, где лечение представляет собой адъювантное лечение.
31. Способ по любому из пп. 13-23, дополнительно включающий проведение лучевой терапии.
32. Способ по любому из пп. 13-23, где введение дурвалумаба и средства химиотерапии приводит к увеличению выживаемости без признаков заболевания по сравнению со стандартным лечением.



ФИГ. 1



ФИГ. 2А



ФИГ. 2В