

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392649** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.12.04

(22) Дата подачи заявки
2022.03.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/5355* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) **ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ**

(31) **63/166,295; 63/208,728**

(32) **2021.03.26; 2021.06.09**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2022/057895**

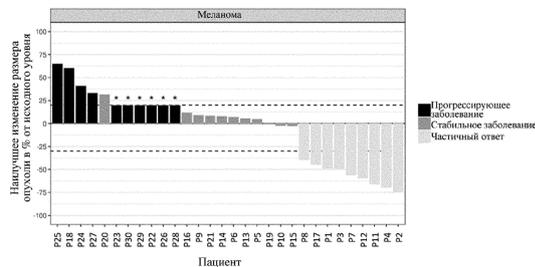
(87) **WO 2022/200557 2022.09.29**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Смит Саймон Эндрю, Дин Эмма
Джейн (GB), Ли Чиюн (KR)**

(74) Представитель:
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении раскрыто применение ингибитора ATR в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа для лечения меланомы у пациента, который ранее получал иммунотерапию.



202392649

A1

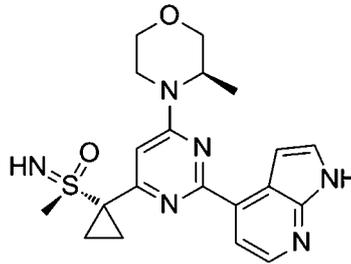
A1

202392649

Варианты комбинированного лечения меланомы

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к комбинации ингибитора АТР, такого как 4-{4-[(3*R*)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((*R*)-*S*-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (AZD6738, цераласертиб, представленное ниже соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль), и ингибитора контрольных точек иммунного ответа, такого как дурвалумаб, для применения в лечении меланомы, где комбинацию вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию. Настоящее изобретение также относится к способам лечения меланомы, включающим введение ингибитора АТР в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа пациенту, ранее получавшему иммунотерапию, применению ингибитора АТР в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа для изготовления лекарственного препарата для лечения меланомы у пациентов, ранее получавших иммунотерапию.



(I)

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] АТР представляет собой серин-треониновую протеинкиназу и является представителем семейства киназ, родственных фосфатидилинозитол-3-киназе (PI3K). В ходе нормальной репликации ДНК АТР рекрутируется к остановившимся репликативным вилкам, которые могут прогрессировать до двухнитевых разрывов, если их оставить без репарации. АТР также рекрутируется к однонитевой ДНК, покрытой репликационным белком А (RPA), после повреждения однонитевой ДНК или резекции двухнитевых разрывов. Рекрутинг и активация АТР приводят к блокировке клеточного цикла в S-фазе, пока происходит репарация ДНК и остановившаяся репликативная вилка возвращается в рабочее состояние, или к ядерной фрагментации и переходу к запрограммированной гибели клеток (апоптозу).

[003] В результате ожидается, что ингибиторы ATR будут вызывать ингибирование роста опухолевых клеток, зависящих от ATR для репарации ДНК, например, в опухолях с дефицитом ATM. Также предполагается, что в дополнение к такой активности при использовании в качестве монотерапии ингибиторы ATR усиливают активность цитотоксических средств, повреждающих ДНК, и лучевой терапии (посредством ингибирования ATR-зависимых процессов репарации ДНК) при их применении в комбинации.

[004] Иллюстративные ингибиторы ATR включают AZD6738, мощный ингибитор ATR с хорошей селективностью в отношении других представителей семейства PI3K, впервые раскрытый в WO2011/154737. Данное соединение разрабатывается в качестве перорального противоопухолевого средства для пациентов с заболеванием, которое характеризуется зависимостью от функции ATR для репарации ДНК, например опухолями с дефицитом серин/треонин-специфической протеинкиназы, ATM. AZD6738 исследуется в клинических испытаниях против различных форм рака.

[005] Меланома развивается из продуцирующих пигмент клеток, известных как меланоциты кожи, и является наиболее опасной формой рака кожи. В 2015 году насчитывалось 3,1 миллиона человек с активной меланомой, что привело к 59800 смертельным исходам (Vos *et al.*, **Lancet** 388, 1545-1602); в то время как в 2020 году по оценкам Американского онкологического общества на местном уровне будет диагностировано приблизительно 100000 новых случаев заболевания, при этом количество смертельных исходов составит около 7000.

[006] Текущий стандарт лечения меланомы основан на иммунотерапии первой линии, например на применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как ниволумаб или пембролизумаб. Пациенты с клинически значимыми мутациями, например с мутациями BRAF, могут получать средства целенаправленного действия. Пациенты могут получать несколько различных линий иммунотерапии, но когда она перестанет быть эффективной, для продолжения лечения может применяться стандартная химиотерапия, такая как двухкомпонентная химиотерапия на основе карбоплатина и паклитаксела или паклитаксел в форме монотерапии. Однако ответ на химиотерапию зачастую является слабым: приблизительно 20% отвечают на двухкомпонентную химиотерапию и лишь около 5% пациентов отвечают на таксаны. Поэтому существует острая потребность в дополнительных подходах, которые можно применять для лечения устойчивых форм рака, представляющих собой меланому, которые более не поддаются иммунотерапии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] Удивительно и неожиданно, но в результате анализа данных клинического исследования фазы II было установлено, что ингибиторы ATR, такие как AZD6738, в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, таким как дурвалумаб, являются эффективными у пациентов с меланомой, ранее получавших лечение посредством иммунотерапии, при этом большая доля таких индивидуумов отвечает на последующее ингибирование ATR и иммунотерапию. В частности, эта комбинация обеспечивает улучшение выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и улучшение в отношении продолжительности ответа. Ответы наблюдали при всех включенных в исследование подтипах меланомы, даже при акральной меланоме и меланоме слизистых оболочек, которые, как известно, труднее поддаются лечению. Кроме того, комбинация оказалась эффективной у пациентов с первичной устойчивостью (а также вторичной устойчивостью), которая обычно труднее поддается лечению. Поэтому пациенты с меланомой, получившие предшествующую иммунотерапию, были идентифицированы в качестве целевой популяции для лечения комбинацией ингибиторов ATR, таких как AZD6738, и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как ингибитор PD-L1 дурвалумаб.

[008] Без ограничения какой-либо теорией, предполагается, что ингибиторы ATR перестраивают иммунный профиль при меланоме, тем самым повышая чувствительность меланомы к дальнейшему лечению посредством иммунотерапии.

[009] Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении комбинации ингибитора ATR, такого как AZD6738, и ингибитора контрольных точек иммунного ответа, такого как дурвалумаб, для лечения меланомы у пациентов, ранее получавших иммунотерапию.

[0010] В одном аспекте настоящего изобретения представлена комбинация, содержащая ингибитор ATR и ингибитор контрольных точек иммунного ответа, для применения в лечении меланомы у пациента, ранее получавшего иммунотерапию.

[0011] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения меланомы у пациента, представляющего собой человека или животное, который ранее получал иммунотерапию, который нуждается в таком лечении, включающий введение указанному пациенту эффективного количества ингибитора ATR в комбинации с эффективным количеством ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

[0012] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлено применение ингибитора ATR в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа в изготовлении лекарственного препарата для лечения меланомы, при этом пациент ранее получал иммунотерапию.

[0013] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлено комбинированное лечение, включающее введение эффективного количества ингибитора ATR, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, в комбинации с эффективным количеством ингибитора контрольных точек иммунного ответа, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, пациенту, представляющему собой человека или животное, нуждающемуся в таком терапевтическом лечении, который получал иммунотерапию, для применения в лечении меланомы.

[0014] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ATR и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор контрольных точек иммунного ответа, и инструкции по применению фармацевтических композиций для лечения меланомы, при этом фармацевтические композиции вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию.

ФИГУРЫ

[0015] Фигура 1. Столбчатая диаграмма, на которой показаны ответы пациентов с меланомой на комбинированное лечение с помощью AZD6738 и дурвалумаба.

[0016] Фигура 2. График по типу “дорожек бассейна”, на котором показана продолжительность лечения с помощью AZD6738 и дурвалумаба для пациентов с меланомой, а также ответ пациента. Обозначение “х” на столбиках соответствует дате первого ответа, при этом продолжительность ответа рассчитывают исходя из х. У пациента P30 наблюдали прогрессирующее заболевание (PD), и столбик не показан, так как прогрессирование у пациента наступило через 10 дней, и, следовательно, дата начала введения и дата последнего введения совпадали.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0017] Настоящее изобретение, подробно описанное в данном описании, не следует интерпретировать как ограниченное каким-либо из приведенных вариантов осуществления или примеров. Специалисту в данной области техники будут очевидны и другие варианты осуществления.

[0018] Формы единственного числа означают “по меньшей мере один”. В любом варианте осуществления, где формы единственного числа применяются для обозначения определенного элемента, формы единственного числа могут означать “один”. В любом варианте осуществления, где формы единственного числа применяются для обозначения определенного элемента, формы единственного числа могут означать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[0019] Если вариант осуществления включает элемент X в форме единственного числа, последующие ссылки на элемент X в форме единственного числа, выделяющей элемент из класса ему подобных, не подразумевают наличия только одного такого элемента. Вместо этого остается актуальной вышеприведенная интерпретация форм единственного числа, так что форма единственного числа, выделяющая элемент из класса ему подобных, также означает “по меньшей мере один”. Другими словами, варианты осуществления, содержащие выражение “элемент X, где этот элемент X представляет собой...”, следует толковать как “по меньшей мере один элемент X, где по меньшей мере один элемент X представляет собой...”.

[0020] “Содержащий” означает, что определенный материал или элемент может содержать другие материалы или элементы. В любом варианте осуществления, где упомянуто “содержащий”, определенный материал или элемент может быть образован из по меньшей мере 10% вес/вес, по меньшей мере 20% вес/вес, по меньшей мере 30% вес/вес или по меньшей мере 40% вес/вес данного материала или элемента (или комбинации материалов или элементов). В любом варианте осуществления, где указано “содержащий”, “содержащий” также может означать “состоящий из” (или “состоит из”) или “состоящий по сути из” (или “состоит по сути из”) определенного материала или элемента.

[0021] “Состоящий из” или “состоит из” означает, что определенный материал или элемент полностью образован из данного материала или элемента (или комбинации материалов или элементов). В любом варианте осуществления, где указано “состоящий из” или “состоит из”, определенный материал или элемент может быть образован из 100% вес/вес данного материала или элемента.

[0022] “Состоящий по сути из” или “состоит по сути из” означает, что определенный материал или элемент почти полностью состоит из данного материала или элемента (или комбинации материалов или элементов). В любом варианте осуществления, где указано “состоящий по сути из” или “состоит по сути из”, определенный материал или элемент может быть образован из по меньшей мере 50% вес/вес, по меньшей мере 60% вес/вес, по меньшей мере 70% вес/вес, по меньшей мере 80% вес/вес, по меньшей мере 90% вес/вес, по меньшей мере 95% вес/вес или по меньшей мере 99% вес/вес данного материала или элемента.

[0023] В любом варианте осуществления, где для определения материала или элемента применяют “представляет собой” или “может представлять собой”, “представляет собой” или “может представлять собой” могут означать, что материал или элемент “состоит из” или “состоит по сути из” данного материала или элемента.

[0024] Если упоминается, что “в некоторых вариантах осуществления...” может присутствовать определенный элемент, этот элемент может присутствовать в подходящем варианте осуществления в любой части описания, а не только в подходящем варианте осуществления в том же разделе или текстовой области описания.

[0025] Если признак “выбран из” определенного перечня, признак может быть выбран из перечня, состоящего из указанных альтернатив (т. е. перечня этих альтернатив и никаких других).

[0026] Пункты формулы изобретения являются вариантами осуществления.

Терапевтическое применение

[0027] В одном варианте осуществления представлена комбинация ингибитора ATR и ингибитора контрольных точек иммунного ответа для применения в лечении меланомы, при этом комбинацию вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию.

[0028] В одном варианте осуществления представлен способ лечения меланомы у пациента, представляющего собой человека или животное, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту эффективного количества ингибитора ATR в комбинации с эффективным количеством ингибитора контрольных точек иммунного ответа, при этом пациент ранее получал иммунотерапию.

[0029] В одном варианте осуществления представлено применение ингибитора ATR в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа в изготовлении лекарственного препарата для лечения меланомы, при этом лекарственный препарат вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию.

[0030] При использовании термина "комбинация", следует понимать, что он относится к одновременному, раздельному или последовательному введению.

[0031] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить одновременно, раздельно и/или последовательно.

[0032] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить одновременно.

[0033] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить раздельно.

[0034] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить последовательно.

[0035] Если введение комбинации является последовательным или раздельным, задержка до введения второго компонента не должна быть такой, которая приводит к потере полезного эффекта комбинации.

[0036] В одном варианте осуществления ингибитор ATR можно вводить до ингибитора контрольных точек иммунного ответа. Например, ингибитор ATR можно вводить за 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа или 48 часов до ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

[0037] В одном варианте осуществления ингибитор ATR можно вводить после ингибитора контрольных точек иммунного ответа. Например, ингибитор ATR можно вводить через 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа или 48 часов после ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

Иммунотерапия

[0038] Если пациент “ранее получал иммунотерапию”, это предусматривает пациентов, лечение которых иммунотерапией являлось успешным или нет, так что в отношении их формы рака был получен или не был получен ответ на лечение, соответственно. Пациенты, которые ранее получали иммунотерапию, могли прекратить предыдущее лечение по причине неэффективности лечения, если рост рака или влияние заболевания на здоровье не удавалось контролировать или более не удавалось контролировать с помощью иммунотерапии. Если такое лечение оказывается неэффективным, рак можно охарактеризовать как устойчивый к иммунотерапии. Первичная устойчивость имеет место, когда некоторое присущее раку свойство препятствует работе иммунотерапии, тогда как приобретенная устойчивость, также известная как вторичная устойчивость, имеет место, когда рак становится устойчивым во время лечения иммунотерапией. Некоторые пациенты могут получать иммунотерапию в качестве адъювантной терапии. Пациенты, у которых возникает рецидив на фоне адъювантной иммунотерапии, также могут рассматриваться как таковые, характеризующиеся первичной устойчивостью к иммунотерапии.

[0039] В некоторых вариантах осуществления рак пациента может быть устойчивым к иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления рак пациента может быть устойчивым к иммунотерапии ингибитором PD-1, ингибитором PD-L1 или ингибитором CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления рак пациента может быть устойчивым к иммунотерапии ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления рак пациента может быть устойчивым к иммунотерапии ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления рак пациента может быть устойчивым к иммунотерапии ингибитором CTLA-4.

[0040] В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором PD-1,

ингибитором PD-L1 или ингибитором CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором CTLA-4. В одном варианте осуществления первичная устойчивость определяется в соответствии с рекомендациями Общества иммунотерапии рака (SITC) как наличие ≥ 6 недель воздействия иммунотерапевтического лекарственного средства и наилучшего ответа в виде прогрессирующего заболевания или стабильного заболевания в течение менее чем 6 месяцев до прогрессирования.

[0041] В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется приобретенной (или вторичной) устойчивостью к иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется приобретенной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором PD-1, ингибитором PD-L1 или ингибитором CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется приобретенной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется приобретенной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется приобретенной устойчивостью к иммунотерапии ингибитором CTLA-4. В одном варианте осуществления приобретенная устойчивость определяется в соответствии с рекомендациями SITC как наличие ≥ 6 недель воздействия иммунотерапевтического лекарственного средства и наилучшего ответа в виде полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания в течение более чем 6 месяцев до прогрессирования.

[0042] “Иммунотерапия” заключается в применении собственной иммунной системы пациента для лечения заболевания, например рака. Она предусматривает стимуляцию естественных механизмов защиты иммунной системы пациента, поскольку она обладает лучшей способностью поиска и атаки вредоносных объектов в организме (например, раковых клеток), а также введение лекарственных средств, которые действуют сходным образом с компонентами иммунной системы, восстанавливая или улучшая работу иммунной системы в отношении защиты организма (например, в отношении поиска и атаки раковых клеток).

[0043] В некоторых вариантах осуществления пациент получал по меньшей мере одну форму иммунотерапии в течение минимум 6 недель до лечения комбинациями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа,

терапию Т-клетками с химерными антигенными рецепторами, лечение цитокином, лечение иммуномодулятором, лечение противораковой вакциной, лечение моноклональным антителом и/или лечение онколитическим вирусом.

[0044] “Ингибиторы контрольных точек” включают любое вещество, которое блокирует контрольные точки иммунного ответа: ключевые регуляторы иммунной системы, которые при стимуляции могут ослаблять иммунный ответ на иммунологический стимул. Некоторые формы рака могут защищать себя от атаки путем стимуляции мишеней, представляющих собой контрольные точки иммунного ответа, поэтому применяют терапию, влияющую на контрольные точки, которая может блокировать ингибиторные контрольные точки, восстанавливая функцию иммунной системы.

[0045] Примеры ингибиторов контрольных точек включают ингибиторы PD-1 (например, пембролизумаб [Keytruda®], ниволумаб [Opdivo®], цемиплимаб [Libtayo®], спартализумаб [PDR001], камрелизумаб [SHR1210], синтилимаб [IBI308], тислелизумаб [BGB-A317], торипалимаб [JS 001], AMP-224 или AMP-514), ингибиторы PD-L1 (например, атезолизумаб [Tecentriq®], авелумаб [Bavencio®], дурвалумаб [MEDI4736, Imfinzi®], KN035, СК-301, AUNP12, СА-170 или BMS-986189) и ингибиторы CTLA-4 (например, ипилимумаб [Yervoy®] или тремелимумаб).

[0046] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

[0047] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

[0048] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор PD-1.

[0049] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор PD-L1.

[0050] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор CTLA-4.

[0051] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514,

атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелимумаба.

[0052] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба и ипилимумаба.

[0053] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба и ниволумаба.

[0054] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать терапию Т-клетками с химерными антигенными рецепторами.

[0055] При “терапии Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR)” берут некоторое количество Т-клеток из крови пациента, смешивают их со специальным вирусом, который обеспечивает приобретение Т-клетками способности прикрепляться к опухолевым клеткам, а затем возвращают клетки обратно в организм пациента для того, чтобы они могли найти раковые клетки, прикрепиться к ним и уничтожить их.

[0056] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение цитокином.

[0057] “Цитокины” представляют собой небольшие белки, которые передают сообщения между клетками и стимулируют иммунные клетки атаковать раковые клетки.

[0058] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение иммуномодулятором.

[0059] “Иммуномодуляторы” представляют собой лекарственные средства, которые в целом обеспечивают активацию частей иммунной системы для лечения определенных типов рака.

[0060] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение противораковой вакциной.

[0061] “Противораковые вакцины” представляют собой вещества, вводимые в организм для запуска иммунного ответа против рака. Их можно применять в профилактических целях или для повышения иммунного ответа организма, что позволяет проводить более эффективное лечение.

[0062] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение моноклональным антителом.

[0063] “Моноклональные антитела” (mAb или MoAb) представляют собой искусственные версии белков иммунной системы. Моноклональные антитела могут быть разработаны для атаки на очень специфическую часть раковой клетки.

[0064] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение онколитическим вирусом.

[0065] В лечении “онколитическим вирусом” применяют вирусы, которые были модифицированы в лаборатории для заражения и уничтожения определенных опухолевых клеток.

[0066] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение одним иммунотерапевтическим средством.

[0067] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение более чем одним иммунотерапевтическим средством, например антителом к PD-L1 или к PD-1 в комбинации с антителом к CTLA-4, как, например, ниволумаб в комбинации с ипилимумабом.

Ингибиторы ATR

[0068] “Ингибитор ATR” представляет собой любое соединение, которое ослабляет активность фермента ATR в условиях *in vitro* или *in vivo*. Ингибиторы ATR могут быть селективными или неселективными, низкомолекулярными соединениями или биомолекулами.

[0069] Примеры ингибиторов ATR включают AZD6738, M6620 (берзосертиб), BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 и VX-970.

[0070] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может быть выбран из группы, состоящей из AZD6738, M6620, BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 и VX-970.

[0071] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738.

[0072] В некоторых вариантах осуществления AZD6738 может представлять собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0073] Термин “фармацевтически приемлемый” применяют для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма или вспомогательное средство) подходит для применения на пациентах и/или обладает клиническим или коммерческим преимуществом. Иллюстративный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VFiCA, 2002 г. или в последующих изданиях.

[0074] В некоторых вариантах осуществления AZD6738 может представлять собой соединение (I) в бессолевой форме (например, в нейтральной или цвиттерионной форме или, например, в форме свободного основания или свободной кислоты).

[0075] В некоторых вариантах осуществления AZD6738 может представлять собой фармацевтически приемлемую соль соединения (I).

[0076] Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения (I) является, например, соль присоединения кислоты. Соль присоединения кислоты соединения (I) может быть образована посредством приведения соединения в контакт с подходящей неорганической или органической кислотой в условиях, известных специалисту в данной области техники.

[0077] Например, соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты, выбранной из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты также может быть образована с применением органической кислоты, выбранной из лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и метансульфоновой кислоты.

[0078] Дополнительной подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения (I) является, например, соль, образуемая в организме человека или животного после введения соединения (I) в указанный организм человека или животного.

[0079] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в соответствии со схемой две недели приема/ две недели перерыва (14 дней приема/ 14 дней перерыва) в рамках 28-дневного цикла.

[0080] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в течение 14 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[0081] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в дни 1-14 28-дневного цикла.

[0082] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в дни 15-28 28-дневного цикла.

[0083] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в соответствии со схемой одна неделя приема/три недели перерыва (7 дней приема/21 день перерыва) в рамках 28-дневного цикла.

[0084] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в течение 7 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[0085] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в дни 1-7 28-дневного цикла.

[0086] “28-дневный цикл” представляет собой один период лечения, который может непрерывно повторяться для определенного пациента или может повторяться с перерывом в лечении (продолжительностью, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 30 или 60 дней) между отдельными циклами.

[0087] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в общей суточной дозе, составляющей от 30 мг до 500 мг.

[0088] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в общей суточной дозе, составляющей 40 мг, 60 мг, 80 мг, 160 мг, 240 мг, 320 мг или 480 мг.

[0089] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в общей суточной дозе, составляющей 480 мг.

[0090] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг (т. е. в общей суточной дозе, составляющей 480 мг, вводимой двумя отдельными частями, каждая из которых составляет 50% от общей суточной дозы, также называемыми 240 мг BID).

[0091] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в общей суточной дозе, составляющей 320 мг.

[0092] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 160 мг (т. е. в общей суточной дозе, составляющей 160 мг, вводимой двумя отдельными частями, каждая из которых составляет 50% от общей суточной дозы, также называемой 160 мг BID).

[0093] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки по схеме две недели приема/ две недели перерыва в пределах 28-дневного цикла.

[0094] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг по схеме две недели приема/две недели перерыва в пределах 28-дневного цикла.

[0095] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в течение 14 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[0096] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в дни 1-14 28-дневного цикла.

[0097] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в дни 15-28 28-дневного цикла.

[0098] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 160 мг по схеме две недели приема/две недели перерыва в пределах 28-дневного цикла.

[0099] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 160 мг в течение 14 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[00100] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 160 мг в дни 1-14 28-дневного цикла.

[00101] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 160 мг в дни 15-28 28-дневного цикла.

[00102] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки по схеме одна неделя приема/три недели перерыва (7 дней приема/21 день перерыва) в рамках 28-дневного цикла.

[00103] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг по схеме одна неделя приема/три недели перерыва в пределах 28-дневного цикла.

[00104] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в течение 7 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[00105] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозе 240 мг в дни 1-7 28-дневного цикла.

[00106] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 160 мг по схеме одна неделя приема/три недели перерыва в пределах 28-дневного цикла.

[00107] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 160 мг в течение 7 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[00108] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозе 160 мг в дни 1-7 28-дневного цикла.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

[00109] “Ингибитор контрольных точек” определяют в абзацах [0044] и [0045].

[00110] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, вводимый в комбинации с ингибитором ATR, выбран из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

[00111] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой ингибитор PD-1.

[00112] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой ингибитор PD-L1.

[00113] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой ингибитор CTLA-4.

[00114] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может быть выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелимумаба.

[00115] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой ингибитор PD-L1, дурвалумаб, или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой дурвалумаб.

[00116] Дурвалумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против PD-L1 человека, которое способно блокировать связывание PD-L1 с обоими рецепторами PD1 и CD80. Раскрытие, относящееся к дурвалумабу, можно найти в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[00117] Дурвалумаб и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержат переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит

определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 3-5, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 6-8. Специалисты средней квалификации в данной области техники легко смогут идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm или определенные согласно другим системам, известным специалистам средней квалификации в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержат последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела 2.14H9OPT, раскрытого в патентах США №№ 8779108 и 9493565, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00118] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой дурвалумаб, который вводят раз в 4 недели с дня 1 цикла 1.

[00119] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой дурвалумаб, который вводят в количестве 1500 мг.

[00120] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой дурвалумаб, который вводят в количестве 1500 мг один раз в 4 недели (28 дней) с дня 1 цикла 1 (Q28D).

[00121] В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. Тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержит тяжелую цепь и легкую цепь или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержат переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10. В некоторых вариантах осуществления тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO:11-13, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и

CDR3 под SEQ ID NO:14-16. Специалисты средней квалификации в данной области техники легко смогут идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm или определенные согласно другим системам, известным специалистам средней квалификации в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления тремелимуаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в вариантах лечения, предусмотренных в данном документе, содержат последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела 11.2.1, раскрытого в US 6682736, которое включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00122] Термин “антитело”, используемый в данном документе, относится к белку, который способен к распознаванию

антигена и специфическому связыванию с ним. Стандартные или традиционные антитела млекопитающих предусматривают тетрамер, который, как правило, состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, при этом каждая пара состоит из одной “легкой” цепи (как правило, характеризующейся молекулярной массой приблизительно 25 кДа) и одной “тяжелой” цепи (как правило, характеризующейся молекулярной массой приблизительно 50-70 кДа). Термины “тяжелая цепь” и “легкая цепь”, применяемые в данном документе, относятся к любому полипептиду иммуноглобулина, имеющему соответствующую последовательность переменного домена для придания специфичности в отношении антигена-мишени. Аминоконцевая часть каждой легкой и тяжелой цепи, как правило, содержит переменный домен из от приблизительно 100 до 110 или больше аминокислот, который, как правило, отвечает за распознавание антигена. Карбоксиконцевая часть каждой цепи, как правило, определяет константный домен, ответственный за эффекторную функцию. Таким образом, в антителе, встречающемся в природе, полноразмерный полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина содержит переменный домен (V_H), и три константных домена (C_{H1} , C_{H2} и C_{H3}), и шарнирную область между C_{H1} и C_{H2} , где домен V_H расположен на аминоконце полипептида, и домен C_{H3} расположен на карбоксильном конце, и полноразмерный полипептид легкой цепи иммуноглобулина содержит переменный домен (V_L) и константный домен (C_L), где домен V_L расположен на аминоконце полипептида, и домен C_L расположен на карбоксильном конце.

[00123] В полноразмерных легких и тяжелых цепях переменные и константные домены, как правило,

соединены с помощью "J"-области, состоящей из приблизительно 12 или больше аминокислот, при этом тяжелая цепь также содержит "D"-область, состоящую из

приблизительно 10 или больше аминокислот. Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь, как правило, образуют антигенсвязывающий сайт. Вариабельные домены антител, встречающихся в природе, как правило, демонстрируют такую же основную структуру относительно консервативных каркасных областей (FR), соединенных посредством трех гипервариабельных областей, также называемых областями, определяющими комплементарность, или CDR. CDR из двух цепей каждой пары, как правило, выравниваются с помощью каркасных областей, что может обеспечить связывание с конкретным эпитопом. От аминоконца до карбоксильного конца вариабельные домены как легкой, так и тяжелой цепи, как правило, содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

[00124] Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к части интактного антитела и/или относится к определяющим антиген вариабельным доменам интактного антитела. Известно, что антигенсвязывающая функция антитела может быть осуществлена фрагментами полноразмерного антитела. Примеры фрагментов антител включают без ограничения фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и F_v, линейные антитела, одноцепочечные антитела, диатела и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Меланома

[00125] "Рак" используют в данном описании как синоним опухоли и очага поражения. Рак может включать первичный рак, а также вторичные формы рака и метастазы. Опухоли могут являться обнаруживаемыми или не обнаруживаемыми, например представлять собой микрометастазы.

[00126] "Лечение меланомы", "осуществление лечения меланомы" и подобные термины охватывают осуществление лечения существующего рака, представляющего собой меланому, и/или осуществление предупреждения рака, представляющего собой меланому. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение восприимчивого индивидуума можно начать до появления симптомов (например, ввиду наличия заболевания в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предупредить или отсрочить их рецидив.

[00127] В некоторых вариантах осуществления лечение меланомы или осуществление лечения меланомы могут означать осуществление лечения и предупреждения меланомы.

[00128] В некоторых вариантах осуществления лечение меланомы или осуществление лечения меланомы может означать осуществление лечения меланомы.

[00129] В некоторых вариантах осуществления лечение меланомы или осуществление лечения меланомы может означать осуществление предупреждения меланомы.

[00130] Известно, что меланома слизистых оболочек и акральная меланома являются особенно трудными для лечения гистологическими подтипами меланомы. Однако ответы при таких подтипах наблюдались у пациентов, лечение которых осуществляли описанными в данном документе средствами лечения.

[00131] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой меланому кожи.

[00132] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой меланому кожи анальной зоны.

[00133] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой акральную меланому.

[00134] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой меланому слизистых оболочек.

[00135] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой меланому на ранней стадии, активно прогрессирующую, распространенную (например, местнораспространенную), инвазивную, метастатическую и/или устойчивую к лекарственному средству меланому.

[00136] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой местнораспространенную меланому.

[00137] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой распространенную и/или метастатическую меланому.

[00138] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой распространенную меланому.

[00139] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой местнораспространенную и/или метастатическую меланому.

[00140] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой метастатическую меланому.

[00141] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой инвазивную меланому.

[00142] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой меланому стадии IV.

[00143] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой неоперабельную меланому. В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой неоперабельную меланому стадии III.

Отбор пациентов

[00144] В некоторых вариантах осуществления рак, представляющий собой меланому, может быть дефицитным по ATM.

[00145] Если рак, представляющий собой меланому, является “дефицитным по ATM”, раковые клетки экспрессируют меньше белка ATM, чем нормальная не являющаяся раковой клетка того же типа. Например, раковые клетки могут экспрессировать $\leq 5\%$, $\leq 10\%$, $\leq 20\%$, $\leq 30\%$, $\leq 40\%$, $\leq 50\%$, $\leq 60\%$, $\leq 70\%$, $\leq 80\%$, $\leq 90\%$ или $< 100\%$ от общего белка ATM, экспрессируемого нормальной клеткой того же типа, при анализе посредством иммуногистохимического окрашивания белков, осуществляемого для общего белка ATM, обычно экспрессируемого нормальной клеткой того же типа, при анализе посредством иммуногистохимического окрашивания белков. Клетки рака, представляющего собой меланому, дефицитную по ATM, могут также содержать двухаллельную вредную мутацию в их гене ATM.

[00146] В некоторых вариантах осуществления рак, представляющий собой меланому, может быть дефицитным по ARID1A.

[00147] Если рак, представляющий собой меланому, является “дефицитным по ARID1A”, раковые клетки экспрессируют меньше белка ARID1A, чем нормальная не являющаяся раковой клетка того же типа. Например, раковые клетки могут экспрессировать $\leq 5\%$, $\leq 10\%$, $\leq 20\%$, $\leq 30\%$, $\leq 40\%$, $\leq 50\%$, $\leq 60\%$, $\leq 70\%$, $\leq 80\%$, $\leq 90\%$ или $< 100\%$ общего белка ARID1A, обычно экспрессируемого нормальной клеткой того же типа при анализе посредством иммуногистохимического окрашивания белков. Клетки рака, представляющего собой меланому, дефицитную по ARID1A, могут также содержать мутацию в гене ARID1A (например, мутацию, обуславливающую потерю функции, такую как нонсенс-мутация).

[00148] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой меланому, дефицитную по ATM.

[00149] В некоторых вариантах осуществления меланома может представлять собой меланому, дефицитную по ARID1A.

[00150] Поскольку существующим стандартом лечения меланомы является иммунотерапия первой линии, описанную в данном документе комбинацию можно вводить пациентам в качестве второй или третьей линии терапии.

[00151] В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят пациенту в качестве второй линии терапии, т. е. после того, как предшествующая иммунотерапия оказалась неэффективной для пациента.

[00152] В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят пациенту в качестве терапии третьей линии. Пациенты, получающие комбинацию в качестве терапии третьей линии, до лечения посредством иммунотерапии могли получать лечение ингибиторами BRAF и MEK, такими как дабрафениб и траметиниб.

Клинические свойства

[00153] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR, такой как AZD6738, в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, таким как дурвалумаб, для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR и ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию, и лечение этой комбинацией обеспечивает достижение частоты объективного ответа от 10% до 50%, от 10% до 40%, от 10% до 35%, от 20% до 35%, от 25% до 40%, от 30% до 35%, более 10%, более 20%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60% или более 70%.

[00154] “Частота объективного ответа” представляет собой процент пациентов с измеряемым уровнем заболевания на исходном уровне, у которых был достигнут по меньшей мере 1 ответ, т. е. полный или частичный ответ, на лечение в соответствии с RECIST.

[00155] “Критерии RECIST” (например, критерии RECIST 1.1) изложены на сайте <https://recist.eortc.org/> и описаны в *Eur. J. Cancer* 2016, 62, страницы 132-137.

[00156] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR, такой как AZD6738, в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, таким как дурвалумаб, для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR и ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию, и лечение этой комбинацией обеспечивает достижение частоты клинической эффективности от 25% до 100%, от 25% до 90%, от 40% до 80% или от 50% до 70%.

[00157] “Частота клинической эффективности” представляет собой частоту объективного ответа, добавленную к % пациентов, у которых наилучший ответ представлял собой стабильное заболевание при первом сканировании, т. е. у которых не было прогрессирования заболевания при первом сканировании (полный ответ + частичный ответ + стабильное заболевание).

[00158] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR, такой как AZD6738, в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, таким как дурвалумаб, для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR и ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию, и лечение этой комбинацией обеспечивает достижение выживаемости без прогрессирования, составляющей более 3 месяцев, более 4 месяцев, более 5 месяцев, более 6 месяцев, предпочтительно более 7 месяцев.

[00159] “Выживаемость без прогрессирования” или “PFS” представляет собой период времени во время и после лечения, в течение которого пациент живет без ухудшения заболевания. PFS можно определить с использованием метода Каплана-Мейера.

[00160] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR, такой как AZD6738, в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, таким как дурвалумаб, для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR и ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию, и лечение этой комбинацией обеспечивает достижение общей выживаемости более 10 месяцев, более 11 месяцев, более 12 месяцев, более 13 месяцев, предпочтительно более 14 месяцев.

[00161] “Общая выживаемость” или “OS” представляет собой период времени от начала лечения, в течение которого пациент остается живым.

[00162] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR, такой как AZD6738, в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, таким как дурвалумаб, для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR и ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию, и лечение этой комбинацией обеспечивает достижение продолжительности ответа, составляющей по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев.

[00163] “Продолжительность ответа” или “DoR” представляет собой период времени, в течение которого опухоль продолжает отвечать на лечение без роста или распространения рака.

[00164] В одном варианте осуществления представлена комбинация ингибитора ATR, такого как AZD6738, и ингибитора контрольных точек иммунного ответа, такого как дурвалумаб, для применения в лечении меланомы, где комбинацию вводят пациенту, ранее получавшему иммунотерапию, и лечение комбинацией не вызывает каких-либо серьезных побочных эффектов у пациента с меланомой.

[00165] В некоторых вариантах осуществления серьезные побочные эффекты могут быть определены как нежелательные явления степени 4 или 5.

[00166] “Нежелательные явления степени 4 или 5” можно классифицировать в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений (СТСАЕ).

Наборы

[00167] В одном аспекте представлен набор, содержащий:

а) первую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ATR и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор контрольных точек иммунного ответа и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и

с) инструкции по применению для применения первой и второй фармацевтических композиций в лечении меланомы у пациента, ранее получавшего иммунотерапию.

[00168] В одном варианте осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738.

[00169] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может быть выбран из ингибитора PD-1,

ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

[00170] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может быть выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелимумаба.

[00171] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой дурвалумаб.

[00172] В одном варианте осуществления ингибитор ATR представляет собой AZD6738, а ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой дурвалумаб.

Конкретные варианты осуществления

[00173] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

[00174] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с ингибитором PD-L1 пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, СА-170, BMS-986189, ипилимумаба и тремелимумаба.

[00175] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с дурвалумабом пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, СА-170, BMS-986189, ипилимумаба и тремелимумаба.

[00176] В одном варианте осуществления представлен ингибитор ATR для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с дурвалумабом пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба и ниволумаба.

ПРИМЕРЫ

Сокращения

[00177] АЕ - нежелательное явление

АТМ - мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок

АТR - белок, связанный с развитием атаксии-телеангиэктазии и Rad3

BD - два раза в сутки

CRF - форма отчета о болезни (электронная/бумажная)

CTCAE - общие терминологические критерии для нежелательных явлений

ctDNA - циркулирующая в кровотоке ДНК опухолевых клеток

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЭКГ – электрокардиограмма

MSI – опухоли с микросателлитной нестабильностью

MSS – опухоли с микросателлитной стабильностью

SAE - серьезное нежелательное явление

Протокол клинических испытаний

[00178] **Введение.** Данное исследование представляло собой многоцентровое исследование фазы II AZD6738 в комбинации с дурвалумабом у пациентов с рефрактерной солидной опухолью. Исследуемыми типами опухолей были рак желудка 2-й линии лечения и далее (не входит в рамки настоящего изобретения) и метастатическая меланома, прогрессирующая после стандартной терапии. Пациенты получали комбинированный режим, включающий AZD6738 плюс дурвалумаб. В исследовании был осуществлен полный набор, составляющий в общей сложности 60 пациентов (по 30 на каждый тип опухоли), но последующее наблюдение за ними продолжается. AZD6738 вводили при 240 мг BD в дни 15-28 в 28-дневном цикле. Дурвалумаб вводили при фиксированной дозе 1500 мг раз в 4 недели с дня 1 цикла 1. Оценку опухоли с использованием модифицированных RECIST 1.1 проводили при скрининге (в пределах 28 дней до первой дозы) и раз в 8 недель относительно даты первой дозы вплоть до недели 40, затем раз в 12 недель до объективного прогрессирования заболевания (в пределах окна +/- 7 дней от запланированной даты). Исследуемое лечение продолжали до объективного прогрессирования заболевания (если не выполнялись другие критерии прекращения лечения). Пациенты могли продолжать прием AZD6738 плюс дурвалумаба после прогрессирования (согласно модифицированным RECIST 1.1) по усмотрению исследователя, если они получали клиническую пользу от лечения и они не соответствовали другим критериям прекращения лечения. Однако им не разрешалось продолжать прием либо AZD6738, либо дурвалумаба в качестве монотерапии. Если пациент прекращал исследуемое лечение до прогрессирования заболевания, его следовало продолжать оценивать с использованием модифицированных RECIST 1.1 до прогрессирования заболевания, а затем наблюдать на предмет выживаемости. Оценки выживаемости выполняли раз в 8 недель после объективного прогрессирования заболевания. После прекращения лечения собирали подробности о первом и последующих видах терапии рака. В качестве средств визуализации для оценки по модифицированным RECIST 1.1 использовали сканы грудной клетки, брюшной полости и таза, полученные методами КТ или МРТ. Сканы по модифицированным RECIST 1.1 анализировались исследователем на месте. Пациентов также запрашивали о предоставлении образцов опухоли из первичных или метастатических опухолей при прогрессировании. Предоставление образцов не было обязательным, при условии специального согласия, и помогло бы понять механизмы устойчивости. Однако в случае невозможности доступа к месту биопсии протокол допускал отказ от процедуры повторной биопсии.

[00179] **Основные цели и критерии эффективности**

Основная цель	Критерий эффективности
Оценить безопасность и переносимость лекарственного средства AZD6738 в комбинации с дурвалумабом	<ul style="list-style-type: none"> • АЕ/SAE • Показатели жизнедеятельности • Сбор данных по параметрам клинической химии/гематологии
Изучить эффективность AZD6738 при применении в комбинации с дурвалумабом у пациентов с рефрактерными солидными опухолями	<ul style="list-style-type: none"> • Частота объективного ответа (ORR) по модифицированным RECIST 1.1

[00180] **Вторичные цели и критерии эффективности**

Вторичная цель	Критерий эффективности
Оценить вторичные критерии клинической эффективности	<ul style="list-style-type: none"> • Частота клинической эффективности (CR+PR+SD) • Продолжительность ответа • Общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS), рассчитанные по методу Каплана-Мейера.
Запланированные анализы по подгруппам	<ul style="list-style-type: none"> • Дефицитные по ATM и профицитные по ATM по показателям RR, PFS, OS • MSI в высокой степени и MSS по показателям RR, PFS, OS • PDL1 в высокой степени и низкой степени по показателям RR, PFS, OS • Другие поисковые анализы; образец опухоли, ctDNA (механизм устойчивости)

Изучить эффективность AZD6738 в подгруппе	<ul style="list-style-type: none"> • Частота объективного ответа (ORR) по модифицированным • RECIST 1.1 в общей популяции, включая планируемую подгруппу
---	--

[00181] Третичные цели и критерии эффективности

Третичная цель	Критерий эффективности
Опухоль	
<p>Изучить прогностические маркеры чувствительности или устойчивости к AZD6738 в комбинации с дурвалумабом, которые могут быть обнаружены в опухоли (архивной и/или свежесамозамороженной) от пациентов, получавших лечение с помощью AZD6738 в комбинации с дурвалумабом, с целью определения наличия любых других биомаркеров, которые могут прогнозировать чувствительность или устойчивость к лечению. Также будет отобран образец прогрессирующей опухоли для поискового анализа с целью определения механизмов приобретенной устойчивости к лечению.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Собрать и сохранить диагностические и/или архивные образцы опухоли И любых свежих биоптатов опухоли (до лечения и при прогрессировании) для потенциальных будущих поисковых исследований факторов, которые могут влиять на развитие и/или ответ на AZD6738 в комбинации с дурвалумабом. С использованием этих образцов будет проводиться секвенирование следующего поколения и/или другой белковый поисковый анализ. Свежие биоптаты на исходном уровне являются обязательными.
cfDNA	
<p>Изучить прогностические маркеры и приобретенную устойчивость к AZD6738 и/или дурвалумабу, которые могут наблюдаться в циркулирующей свободной ДНК (cfDNA), выделенной из препарата плазмы крови из образцов крови от пациентов,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Геномные подходы, в том числе без ограничения секвенирование следующего поколения и ПЦР, будут использоваться для будущих поисковых исследований факторов, которые позволяют

<p>получавших лечение с помощью AZD6738 в комбинации с дурвалумабом.</p>	<p>прогнозировать чувствительность к AZD6738 в комбинации с дурвалумабом. Образцы, собранные во время курса лечения, можно применять для выяснения механизмов устойчивости к вариантам лечения.</p>
<p>Цитокины</p>	
<p>Изучить цитокины или другие циркулирующие растворимые факторы в периферической крови в качестве конечных точек фармакодинамики для AZD6738 и/или дурвалумаба</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Собрать и сохранить образцы плазмы крови и/или РВМС для анализа аналитическими способами, например SIMOA, Singulex, Lumineх, MSD. Фармакодинамические эффекты изучаемых продуктов могут быть оценены в сравнении с фармакокинетикой для установления зависимостей доза/ПК/PD.

[00182] **Целевая популяция субъектов.** В рамках этого исследования было две когорты, хотя когорта А

не входит в объем настоящего изобретения.

[00183] **Когорта А.** Были включены пациенты с рефрактерным раком желудка, у которых

вторичные химиотерапевтические варианты лечения распространенного заболевания не были эффективными. Пациенты должны были иметь подтвержденное визуализацией прогрессирование на фоне предшествующей химиотерапии рака желудка с по меньшей мере одним измеряемым поражением согласно модифицированным RECIST 1.1. Допускалось проведение предшествующей адъювантной/неоадъювантной химиотерапии, если она была завершена за более чем 6 месяцев до начала лечения 1-й линии. Предыдущее воздействие AZD6738 не допускалось.

[00184] **Когорта В.** Были включены пациенты с метастатической меланомой, у которых предшествующее антитело к PD(L)1 не было

эффективным. Терапия антителом к PD(L)1 должна была быть непосредственным предшествующим режимом лечения до начала исследования.

[00185] **Продолжительность лечения.** Пациенты продолжали получать исследуемое средство лечения до тех пор, пока у них

не наблюдалось объективного прогрессирования заболевания (определяемого по модифицированным RECIST 1.1), или до тех пор, пока они не соответствовали каким-либо другим критериям прекращения лечения. Максимальную продолжительность лечения с помощью AZD6738 и дурвалумаба не устанавливали. Пациенты могли продолжать прием AZD6738 и дурвалумаба после объективного прогрессирования заболевания (определяемого по модифицированным RECIST 1.1) по усмотрению исследователя, если они получали клиническую пользу от лечения и не соответствовали другим критериям прекращения лечения. Пациенты продолжали получать лечение с помощью AZD6738 и дурвалумаба при условии переносимости лечения и наличия доказательств клинической пользы (по мнению исследователя) и надежного снабжения лекарственным препаратом. При подтверждении объективного прогрессирования заболевания или при соответствии критериям прекращения лечения как дурвалумаб, так и AZD6738 отменяли. Если дурвалумаб и/или AZD6738 оказывались непереносимыми (по мнению исследователя), и прекращение лечения любым из средств считали отвечающим интересам пациента, несмотря на перерывы в получении дозы, модификацию дозы и начало поддерживающих вариантов лечения, то и дурвалумаб, и AZD6738 отменяли, а пациента выводили из исследования. Пациентам не разрешалось продолжать прием ни AZD6738, ни дурвалумаба в качестве монотерапии. Максимальную продолжительность лечения с помощью AZD6738 и дурвалумаба не устанавливали.

[00186] **Продолжительность лечения. Исследуемый продукт, дозировка и способ введения**

AZD6738 вводили при 240 мг BD в дни 15-28 в 28-дневном цикле. Дурвалумаб вводили при 1500 мг раз в 4 недели с дня 1 цикла 1.

[00187] **Статистические способы**

[00188] **Когорта А (рак желудка).** Первичной конечной точкой исследования была ORR (независимо анализируемая для когорты

А и когорты В). Размер выборки рассчитывали с использованием двухстадийного минимаксного дизайна Саймона для контроля ошибки типа I на уровне 5% при нулевой гипотезе, состоящей в том, что для группы истинный ответ составляет 15% или ниже, и характеризуется 90% мощностью, если истинный ответ составляет 40% или выше. На первой стадии лечение должны были пройти 16 поддающихся оценке пациентов. Если на

первой стадии наблюдали 2 или менее ответов, группа прекращала лечение. Если на первой стадии наблюдали по меньшей мере 3 ответа, то во вторую стадию включали еще 11 дополнительных поддающихся оценке пациентов. При окончательном анализе нулевая гипотеза отвергалась, если у 27 поддающихся оценке пациентов наблюдали по меньшей мере 8 ответов. RR представляли с ее точным 95% CI.

[00189] **Когорта В (меланома).** Размер выборки рассчитывали с использованием двухстадийного минимаксного дизайна Саймона

для контроля ошибки типа I на уровне 5% при нулевой гипотезе, состоящей в том, что для группы истинный ответ составляет 15% или ниже, и характеризуется 90% мощностью, если истинный ответ составляет 40% или выше. На первой стадии лечение должны были пройти 16 поддающихся оценке пациентов. Если на первой стадии наблюдали 2 или меньше ответов, группа прекращала лечение. Если на первой стадии наблюдали по меньшей мере 3 ответа, то во вторую стадию включали еще 11 дополнительных поддающихся оценке пациентов. При окончательном анализе нулевая гипотеза отвергалась, если у 27 поддающихся оценке пациентов наблюдали по меньшей мере 8 ответов. RR представляли с ее точным 95% CI.

[00190] **Критерии включения.** Пациенты могли быть включены в исследование только в том случае, если они отвечали всем следующим

критериям включения и ни одному из критериев исключения.

1. Предоставление полного информированного согласия до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

2. Возраст пациентов ≥ 18 лет.

3. Пациент с дефицитом ATM или профицитом ATM по результатам ИНС. Статус экспрессии ATM оценивали проспективно. Для проведения анализа требовалось минимальное число пациентов каждой группы (профицитных и дефицитных по ATM), поэтому для обеспечения этого необходимо было провести централизованный проспективный скрининг.

4. Вес тела > 30 кг.

5. Когорта А. Подтвержденный гистологически или цитологически диагноз аденокарциномы желудка (включая GEJ) на поздней стадии, прогрессирующей после неудачных вторичных химиотерапевтических вариантов лечения (подтверждено визуализацией).

6. Когорта В. Подтвержденная меланома (метастатическая), прогрессирующая на фоне предшествующей терапии антителом к PD(L)1 (непосредственно предшествующий режим).

7. Наличие поддающегося измерению заболевания при определении по Критериям оценки ответа при солидных опухолях (модифицированные RECIST) версии 1.1, которое было подходящим для точных повторных измерений.

8. Предоставление образца опухоли (из резекции или биопсии) для проведения ИНС на предмет АТМ и других исследуемых биомаркеров.

9. Пациенты были согласны и способны соблюдать протокол на протяжении всего исследования, включая прохождение лечения и плановые визиты и осмотры.

10. Общее состояние по ECOG 0-1 без ухудшения в период между скринингом и первой дозой исследуемого средства лечения.

11. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов составляла ≥ 3 месяцев с даты предполагаемой первой дозы.

12. До начала получения исследуемого лекарственного средства пациенты в течение 3 недель проходили период вымывания какой-либо предшествующей терапии. Должны были соблюдаться следующие интервалы между окончанием предшествующего лечения и первой дозой исследуемого лекарственного средства: ≥ 4 недели для лучевой терапии (пациенты, которые получают паллиативное облучение по поводу нецелевых очагов поражения, не должны проходить 4-недельный период вымывания и могут быть сразу же включены в исследование); пациенты могли получать стабильную дозу бисфосфонатов или денусомаба, если они были начаты за по меньшей мере 4 недели до лечения; ≥ 4 недели для обширного хирургического вмешательства; ≥ 7 дней для мелких хирургических процедур; ≥ 14 дней (или 5 периодов полувыведения в зависимости от того, что является наиболее продолжительным) для любого исследуемого продукта.

13. В пределах 28 дней до введения исследуемого средства лечения пациенты имели приемлемые измеряемые показатели функции костного мозга, печени и почек, как определено ниже:

- гемоглобин $\geq 9,0$ г/дл (переливание крови не разрешено в пределах 14 дней от получения исследуемого лекарственного препарата);
- абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л;
 - количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л (переливание крови не разрешено в пределах 14 дней от получения исследуемого лекарственного препарата);
- общий билирубин $\leq 1,5$ x установленный верхний предел нормы (ULN);
 - AST (SGOT)/ALT (SGPT) $\leq 2,5$ x установленный верхний предел нормы, при этом в случае присутствия метастазов в печени данное соотношение должно составлять ≤ 5 x ULN;

- креатинин сыворотки крови $\leq 1,5$ x установленный ULN;
- скорость клубочковой фильтрации < 45 мл/мин. согласно оценке с помощью стандартной методики в исследовательском центре;
- гематурия: +++ при микроскопии или на тест-полоске

14. Пациенты-женщины детородного возраста имели отрицательный результат в тесте на беременность (моча или сыворотка крови), не кормили грудью и использовали соответствующие средства контрацепции. Пациенты-женщины использовали высокоэффективные средства контрацепции с момента скрининга до 90 дней после получения последней дозы лекарственного средства. Все способы контрацепции (за исключением полного воздержания) применяли в комбинации с применением презерватива половым партнером-мужчиной при половом акте. У пациентов-женщин на момент скрининга имелось подтверждение отсутствия детородного потенциала при соответствии одному из следующих критериев:

- a. женщины в постменопаузе, определяемые как женщины возрасту более 50 лет и с аменореей в течение по меньшей мере 12 месяцев после прекращения любого экзогенного гормонального лечения;
- b. документальное подтверждение необратимой хирургической стерилизации путем гистерэктомии, двусторонней овариэктомии или двусторонней сальпингэктомии, но не перевязки маточных труб;
- c. аменорея в течение 12 месяцев и уровни фолликулостимулирующего гормона (FSH), лютеинизирующего гормона (LH) и эстрадиола в плазме крови в постменопаузальном диапазоне согласно установленной норме.

15. На протяжении всего исследования и в течение 1 недели после последнего введения исследуемого лекарственного средства сексуально активные пациенты-мужчины должны были быть готовы использовать барьерную контрацепцию, т. е. презервативы, со всеми половыми партнерами. Если половым партнером была “женщина с детородным потенциалом”, не использующая эффективную контрацепцию, мужчины использовали презерватив (со спермицидом) во время исследования и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

16. Обязательная биопсия во время скринингового окна до введения дозы и при прогрессировании (свежзамороженный биоптат будет обязательным, если это возможно с клинической точки зрения).

[00191] **Критерии исключения.** Пациенты не допускались к участию в исследовании, если выполнялся любой из следующих критериев исключения.

1. Диагноз атаксии-телеангиэктазии.
2. Любое предшествующее лечение ингибиторами АТР, ингибиторами репарации повреждений ДНК.
3. Любое желудочно-кишечное состояние, препятствующее достаточной абсорбции AZD6738, включая без ограничения неспособность проглотить пероральный лекарственный препарат, рефрактерную тошноту и рвоту, хронические желудочно-кишечные заболевания или предшествующую значительную резекцию кишечника, кишечную непроходимость или кровотечение из верхних отделов GI степени 3 или 4 согласно СТСАЕ в течение 4 недель до включения в исследование.
4. Активные или ранее документированные аутоиммунные или воспалительные нарушения (включая IBD [например, болезнь Крона, язвенный колит или дивертикулит], SLE, синдром саркоидоза, туберкулез, синдром Вегенера, миастению гравис, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, гипофизит, увеит, первичный иммунодефицит или ВИЧ-инфекцию в анамнезе, известную инфекцию, обусловленную вирусом гепатита В или гепатита С, трансплантацию органов, требующую применения иммуносупрессантов, в анамнезе, гломерулонефрит, нефритический синдром, синдром Фанкони или почечный тубулярный ацидоз в течение последних 2 лет до начала лечения. Исключением из этого критерия являются следующие случаи:
 - субъекты с витилиго или алопецией, гипотиреозом (например, после синдрома Хашимото), стабильно получающие заместительную гормональную терапию, или псориазом, не требующим системного лечения; пациенты с целиакией, контролируемой только диетой, и пациенты без активного заболевания в течение последних 5 лет могут быть включены после консультации с главным исследователем.
5. Не получавшие лечение по поводу метастатического заболевания центральной нервной системы (ЦНС), лептоменингеального заболевания или компрессии спинного мозга. Примечание: не исключаются субъекты, ранее получавшие лечение по поводу метастазов в ЦНС, которые были бессимптомными, рентгенологически и неврологически стабильными в течение по меньшей мере 4 недель и не требовали кортикостероидов (в любой дозе) для купирования симптомов в течение по меньшей мере 4 недель до первой дозы лечения.
6. Пациенты со вторым первичным раком, за исключением: надлежащим образом вылеченного отличного от меланомы рака кожи, подвергнутого радикальному

лечению рака шейки матки *in situ* или других солидных опухолей, подвергнутых радикальному лечению, без признаков заболевания в течение ≤ 3 лет.

7. Текущее или предшествующее применение иммуносупрессивного лекарственного препарата в пределах 4 недель до первой дозы дурвалумаба, за исключением интраназальных, местных и ингаляционных кортикостероидов; системные кортикостероиды в физиологических дозах, не превышающих дозу > 10 мг преднизона/сутки или эквивалентную).

8. Пациент, получивший любую живую аттенуированную вакцину в течение 30 дней до начала исследования или в течение 30 дней после получения терапии в рамках исследования.

9. Получает или получал сопутствующие лекарственные препараты, растительные добавки и/или продукты питания, которые существенно модулируют активность P450 3A4 (CYP3A4) или Pgp (периоды вымывания, составляющие 5 периодов полувыведения). Следует отметить, что сюда входят обычные азольные антимикотики, макролидные антибиотики и другие лекарственные препараты.

10. Пациент с любым из следующих критериев сердечной деятельности:

- средний интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений (QTc) ≥ 470 мс, рассчитанный по 3 электрограммам (ЭКГ) с использованием коррекции по формуле Фредерика;
- любые клинически важные отклонения от нормы в ритме, проводимости или морфологии ЭКГ в состоянии покоя; например, полная блокада левой ножки пучка Гисса, блокада сердца третьей степени, блокада сердца второй степени;
- любые факторы, которые повышают риск удлинения QTc или риск аритмических событий, такие как сердечная недостаточность, гипокалиемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, синдром удлиненного интервала QT или необъяснимая внезапная смерть в возрасте до 40 лет среди ближайших родственников в анамнезе или прием сопутствующего лекарственного препарата, который, как известно, способен удлинять интервал QT;
- неконтролируемая гипотензия: систолическое ВР < 90 мм рт. ст. и/или диастолическое ВР 60 мм рт. ст. или клинически значимая ортостатическая гипотензия, включая падение артериального давления на > 20 мм рт. ст.;
- фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений > 100 ударов в минуту на ЭКГ в состоянии покоя;
- симптоматическая сердечная недостаточность (степени II-IV по NYHA);

- известное снижение LVEF < 55%;
- предшествующая или текущая кардиомиопатия;
- тяжелый порок клапана сердца;
 - неконтролируемая стенокардия (степени II-IV согласно Канадскому кардиоваскулярному обществу, несмотря на медикаментозную терапию);
- инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев до скрининга;
- острый коронарный синдром в пределах 6 месяцев до начала лечения.

11. Следующие офтальмологические состояния: внутриглазное давление > 21 мм рт. ст. или неконтролируемая глаукома (независимо от внутриглазного давления), текущая или перенесенная центральная серозная ретинопатия или окклюзия вен сетчатки в анамнезе.

12. Любые признаки тяжелого или неконтролируемого системного заболевания, включая активную инфекцию (требующую приема антибиотиков, противогрибковых или противовирусных препаратов), диабет типа I и II, неконтролируемые судороги, геморрагический диатез, тяжелая ХОБЛ, тяжелая болезнь Паркинсона.

13. Любой неустранный токсический эффект степени ≥ 2 согласно NCI CTCAE, обусловленный предшествующей противораковой терапией, за исключением алопеции, витилиго, серьезной хирургической процедуры (по определению исследователя) в пределах 28 дней до первой дозы IP. Примечание: приемлемым являлось локальное хирургическое вмешательство при изолированных поражениях с паллиативной целью.

14. Беременные или кормящие грудью пациентки-женщины или пациентки-женщины или пациенты-мужчины с репродуктивным потенциалом, не желающие использовать эффективные средства предупреждения беременности от скрининга до 90 дней после последней дозы монотерапии дурвалумабом.

15. Известная аллергия или повышенная чувствительность к любому из исследуемых лекарственных средств или к любому из вспомогательных веществ исследуемого лекарственного средства.

16. Ограничения

Для дурвалумаба

- Пациенты не должны сдавать кровь во время участия в данном исследовании или в течение по меньшей мере 90 дней после последней инфузии дурвалумаба.

- Запрещены иммуносупрессивные лекарственные препараты, включая без ограничения системные кортикостероиды при дозах, превышающих 10 мг/сутки преднизона или его эквивалента, метотрексат, азатиоприн и блокаторы фактора некроза опухоли альфа. Приемлемым являлось применение иммуносупрессивных лекарственных препаратов для купирования АЕ, связанных с исследуемым лекарственным средством, а также у пациентов с аллергией на контрастные вещества. Кроме того, разрешалось применение ингаляционных и интраназальных кортикостероидов.

- Живые аттенуированные вакцины в пределах 30 дней от введения дозы дурвалумаба (т. е. за 30 дней до первой дозы, во время лечения дурвалумабом и в течение 30 дней после прекращения лечения дурвалумабом). Разрешается применение инактивированных вирусов, таких как вирусы, входящие в состав вакцины против гриппа.

- Следующие ограничения действовали во время получения пациентом исследуемого средства лечения, а также в течение определенных периодов времени до и после него.

- Пациенты-женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом, ведущие активную половую жизнь с нестерилизованным партнером мужского пола, должны были применять по меньшей мере 1 высокоэффективный способ контрацепции с момента скрининга и должны были дать согласие на продолжение использования таких мер предосторожности в течение 180 дней после последней дозы комбинированной терапии посредством дурвалумаба + любого лекарственного средства. Нестерилизованные мужчины, являющиеся партнерами пациента-женщины, должны были применять мужской презерватив плюс спермицид в течение всего этого периода. Прекращение предупреждения беременности после этого момента должно было быть согласовано с ответственным врачом. Отказ от половой жизни в течение всего периода лечения лекарственным средством и периода вымывания лекарственного средства был приемлемой практикой, однако периодическое воздержание, календарный метод и метод прерванного полового акта не являлись приемлемыми способами контроля рождаемости. Пациенты-женщины также воздерживались от грудного вскармливания в течение всего этого периода.

- Пациенты-мужчины, имеющие партнершу с детородным потенциалом
Нестерилизованные мужчины, ведущие активную половую жизнь с партнершей с детородным потенциалом, должны были применять мужской презерватив плюс спермицид в период от скрининга до 180 дней после последней дозы комбинированной терапии посредством дурвалумаба + любого лекарственного средства. Отказ от половой жизни считался приемлемой практикой, однако периодическое воздержание, календарный метод и метод прерванного полового акта не являлись приемлемыми способами контрацепции. Пациенты-мужчины в течение всего этого периода воздерживались от донорства спермы.

Партнерши (с детородным потенциалом) пациентов-мужчин также должны были применять высокоэффективные способы контрацепции в течение всего этого периода.

- К женщинам с детородным потенциалом относились женщины, не являющиеся хирургически стерильными (т. е. не прошедшие двустороннюю перевязку труб, двустороннюю оофорэктомию или полную гистерэктомию) или находящиеся в постменопаузе.

- Считалось, что женщины находились в постменопаузе, если у них наблюдалась аменорея в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Существуют следующие возрастные требования:

женщины в возрасте < 50 лет считались находящимися в постменопаузе, если у них наблюдалась аменорея в течение 12 месяцев и больше после прекращения экзогенных гормональных вариантов лечения, и если уровни лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона у них находились в постменопаузальном диапазоне согласно установленной норме, или они перенесли хирургическую стерилизацию (двустороннюю оофорэктомию или гистерэктомию);

женщины в возрасте ≥ 50 лет считались находящимися в постменопаузе, если у них наблюдалась аменорея в течение 12 месяцев и больше после прекращения всех экзогенных гормональных вариантов лечения, наблюдалась вызванная облучением менопауза с последней менструацией >1 года назад, наблюдалась вызванная химиотерапией менопауза с последней менструацией >1 года назад, или они перенесли хирургическую стерилизацию (двустороннюю оофорэктомию, двустороннюю сальпингэктомию или гистерэктомию).

Для AZD6738

Следующие ограничения действовали во время получения пациентом исследуемого средства лечения, а также в течение определенного времени до и после него. Пациенты не должны принимать пищу (допустима только вода для питья) от по меньшей мере 2 часов до приема дозы до по меньшей мере 1 часа после введения дозы в случае всех доз.

- Если вскоре после проглатывания AZD6738 возникала рвота, то заменять дозу следовало только в том случае, если можно было сосчитать все неповрежденные таблетки, а затем возобновлять лечение со следующей запланированной дозы. Запланированная доза может быть принята не позднее чем через 2 часа после времени запланированной дозы. Если прошло более 2 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и пациент продолжает прием следующей дозы в назначенное время.

- Если после однократной дозы не наблюдали клинически значимых изменений кровяного давления (BP), то ограничений в отношении управления автомобилем не требовалось.

- Для всех пациентов во время участия в исследовании не рекомендовалось употреблять грейпфрутовый сок или померанцы (включая мармелад, сок и т. д.).

Пациенты-мужчины

- Мужчины должны были применять презерватив (со спермицидом) со всеми половыми партнерами во время исследования и в течение 1 недели после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

- Если половым партнером участника мужского пола была 'женщина с детородным потенциалом', не использующая эффективную контрацепцию, мужчины должны были использовать презерватив (со спермицидом) во время исследования и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

- Не должны сдавать сперму в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Пациенты-женщины

- Контрацептивы, склонные к межлекарственным взаимодействиям, могли оказаться неэффективными из-за потенциального взаимодействия CYP3A4 с AZD6738. Поэтому в

качестве контрацепции необходимо было применять презерватив и одно из следующего:

- о инъекции медроксипрогестерона (например, Depo-provera);
- о внутриматочную спираль (IUD);
- о внутриматочную систему с левоноргестролом (например, Mirena);
- о закрытие маточной трубы;
- о вазектомированный партнер.

[00192] Оценки эффективности. В данном исследовании оценивали эффективность AZD6738 при приеме в комбинации с дурвалумабом у пациентов с распространенным раком желудка в качестве режима второй линии.

[00193] Для оценки ответа пациента на лечение путем определения PFS и ORR использовали модифицированные RECIST 1.1. Модифицированные рекомендации RECIST 1.1 для поддающихся измерению, не поддающихся измерению, целевых и нецелевых очагов поражения и критерии объективного ответа опухоли (полный ответ, частичный ответ, стабильное заболевание или прогрессирование заболевания). При каждой последующей оценке в ходе последующего наблюдения необходимо было использовать способы оценки опухолевой массы, использовавшиеся на исходном уровне, КТ- или МРТ-сканирования органов грудной клетки, брюшной полости и таза. После оценки на исходном уровне эффективность для всех пациентов оценивали с помощью объективных оценок опухоли раз в 8 недель относительно даты введения первой дозы до недели 40, после чего оценки выполняли раз в 12 недель до объективного прогрессирования заболевания, определенного в модифицированных RECIST 1.1.

[00194] Если пациент прекращал лечение (и/или получал последующую противораковую терапию) до прогрессирования, то пациент должен был продолжать наблюдаться до объективного прогрессирования заболевания, определенного в модифицированных RECIST 1.1.

[00195] Категоризация при оценке объективного ответа опухоли была основана на критериях ответа согласно модифицированным RECIST 1.1: CR (полный ответ), PR (частичный ответ), SD (стабильное заболевание) и PD (прогрессирование заболевания). Прогрессирование целевого очага поражения (TL) рассчитывали по сравнению с тем, когда опухолевая масса была минимальной (т.е. наименьшей суммой диаметров, зарегистрированных ранее в исследовании). При отсутствии прогрессирования ответ

опухоли (CR, PR, SD) рассчитывали по сравнению с результатами измерений опухоли на исходном уровне, полученными до начала лечения.

[00196] Для пациентов с неподдающимся измерению заболеванием только на исходном уровне категоризация при оценке объективного ответа опухоли была основана на критериях ответа согласно модифицированным RECIST 1.1: CR, PD и не CR/не PD. Если у исследователя возникали сомнения относительно того, произошло ли прогрессирование, особенно в отношении ответа в NTL (нецелевой очаг поражения), или в отношении появления нового очага поражения, было целесообразно продолжать лечение до следующей плановой оценки или меньше, при наличии клинических показаний, и статус пациента подлежал повторной оценке. Если повторные сканирования подтверждали прогрессирование, то дата первоначального сканирования должна была быть установлена в качестве даты прогрессирования.

[00197] Любые другие участки, в которых подозревается новое заболевание, также должны быть соответствующим образом визуализированы. Если проводили внеплановую оценку и заболевание пациента не прогрессировало, следовало делать все возможное для проведения последующих оценок во время их плановых визитов. Для достижения статуса 'однозначное прогрессирование' на основе нецелевого заболевания должен был быть такой общий уровень значительного ухудшения нецелевого заболевания, чтобы даже при наличии SD или PR в отношении целевого заболевания общая опухолевая масса увеличилась достаточно для того, чтобы вынести решение о прекращении терапии. Умеренного 'увеличения' размера одного или нескольких нецелевых очагов поражения обычно было недостаточно для однозначного определения статуса прогрессирования.

[00198] **Оценки безопасности**

[00199] Образцы крови и мочи для определения клинико-химических, гематологических показателей и анализа мочи

брали в сроки, указанные в графиках оценки, и по клиническим показаниям. Клинические лабораторные тесты на безопасность, включая тесты на беременность в сыворотке крови, должны были проводиться в лицензированной клинической лаборатории в соответствии с местными стандартными процедурами. Пробирки для образцов и размеры образцов могут варьироваться в зависимости от применяемого лабораторного способа и установившейся практики на месте. Тесты на беременность могут проводиться на месте с использованием лицензированного теста (тест на беременность в моче или сыворотке крови). Лабораторные тесты с отклоняющимися от нормы клинически значимыми результатами должны были быть повторены как можно скорее (предпочтительно в течение 24-48 часов). Дополнительные образцы для тестов

по безопасности собирали при наличии клинических показаний по усмотрению исследователя. Дата, время сбора и результаты (значения, единицы и диапазоны эталонных значений) заносились в соответствующую CRF. При скрининге проводили и другие тесты по безопасности, включая оценку в отношении поверхностного антигена гепатита В, антител к гепатиту С и антител к ВИЧ.

[00200] Лабораторные оценки безопасности включали:

[00201] полные гематологические оценки:

- (a) гемоглобин;
- (b) эритроциты (RBC);
- (c) тромбоциты;
- (d) средний объем клеток (MCV);
- (e) средняя концентрация гемоглобина в клетках (MCHC);
- (f) средний уровень гемоглобина в клетке (MCH);
- (g) WBC;

(h) лейкоцитарная формула в абсолютных значениях (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы) и абсолютное количество нейтрофилов или количество сегментоядерных нейтрофилов и палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов, оценку которых необходимо было проводить при каждом визите и по клиническим показаниям; если лейкоцитарные формулы в абсолютных значениях не были доступны, необходимо было представить лейкоцитарные формулы в %;

(i) коагуляция:

- активированное частичное тромбопластиновое время (APTT), оценку которого необходимо было проводить на исходном уровне и по клиническим показаниям;
- международное нормализованное соотношение (INR), оценку которого необходимо было проводить на исходном уровне и по клиническим показаниям, если только пациент не получал варфарин; в данном исследовании могли участвовать пациенты, принимающие варфарин; однако было рекомендовано тщательно отслеживать протромбиновое время (INR и APTT) по меньшей мере один раз в неделю в течение первого месяца, а затем ежемесячно, если INR было стабильным;

(j) биохимические оценки безопасности:

- натрий,
- калий,
- кальций,

- магний,
- креатинин,
- общий билирубин,
- гамма-глутамилтрансфераза (GGT),
- ALP,
- AST,
- ALT,
- мочевины или азот мочевины в крови (BUN),
- общий белок,
- альбумин,
- дегидрогеназа молочной кислоты (LDH).

[00202] Анализ мочи. Анализ мочи проводили при скрининге и по клиническим показаниям. При необходимости проводили микроскопический анализ в местной лаборатории больницы.

[00203] Физический осмотр: согласно абзацу [00176].

[00204] ЭКГ. ЭКГ проводили при скрининге, на исходном уровне, один раз при комбинированном лечении и по клиническим показаниям на протяжении всего исследования, как описано в абзаце [00178].

[00205] Основные показатели жизненно важных функций. Рост оценивали только при скрининге. Вес оценивали при скрининге и по клиническим показаниям в любое другое время. Любые изменения основных показателей жизненно важных функций регистрировали в качестве АЕ, если это применимо. ВР в положении лежа на спине и частоту пульса измеряли с использованием полуавтоматического устройства для регистрации ВР с манжетой соответствующего размера после того, как пациент находился в состоянии покоя по меньшей мере 10 минут, и оценивали в день 1 каждого цикла (в пределах окна +/- 7 дней от запланированной даты). Если оценку проводили в пределах 7 дней до первой дозы и ее результаты соответствовало установленным критериям приемлемости (если применимо), ее не нужно было повторять в день 1 цикла 1. Дату и время сбора и измерения регистрировали в соответствующей eCRF. Температуру тела измеряли в градусах Цельсия с помощью автоматического термометра на стадии скрининга и по клиническим показаниям в любое другое время. Дату сбора и измерения регистрировали в соответствующей eCRF.

[00206] Другие оценки безопасности. Проводили два теста на беременность на образцах крови или мочи для женщин с детородным потенциалом в пременопаузе, один в пределах 28 дней до начала исследуемого лечения. Тесты проводили в местной лаборатории

больницы. Если результаты были положительными, пациентка не допускалась/прекращала участие в исследовании. В случае подозрения на беременность во время исследования тест необходимо было повторить.

[00207] **Сопутствующие лекарственные препараты.** Любые лекарственные препараты (кроме тех, которые исключались протоколом клинического испытания), которые считались необходимыми для здоровья субъекта и не оказывали влияния на испытываемый лекарственный препарат, должны были назначаться по усмотрению исследователя. Исследователь должен был регистрировать все сопутствующие лекарственные препараты, принимаемые субъектом во время исследования, с даты подписания информированного согласия в соответствующем разделе CRF.

[00208] Во время испытания не разрешалось следующее:

(a) профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора;

(b) одновременное применение с известными мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, саквинавир, телитромицин, кларитромицин и нелфинавир;

(c) во избежание потенциального снижения степени воздействия лекарственного средства по причине взаимодействий с лекарственными средствами следовало избегать следующих индукторов CYP3A4: фенитоина, рифампицина, рифапентина, рифабутина, карбамазепина, фенобарбитона, невирапина, модафинила и зверобоя;

(d) традиционная китайская медицина с утвержденным показанием к лечению рака.

Результаты клинического испытания: AZD6738 и дурвалумаб

[00209] В клиническое испытание по описанному выше протоколу было включено 30 пациентов с меланомой (10 с меланомой кожи, 10 с акральной меланомой и 10 с меланомой слизистых оболочек), и у всех из них наблюдалась устойчивость к ингибитору PD-L1. 30 пациентов являлись поддающимися оценке в отношении эффективности, при этом наблюдали следующие результаты: 9 подтвержденных частичных ответов (30%), 11 случаев стабильного заболевания (37%) и 10 случаев прогрессирования заболевания (33%). Общая частота подтвержденных ответов составляла 30% (95% CI 15% - 49%). Частота контроля заболевания (DCR) составляла 67% (20 из 30 пациентов; CI 47% - 83%). Продолжительность ответа (DoR) более 6 месяцев составляла 67% (95% CI 28% - 88%) при медиане продолжительности 10,0 месяца (95% CI 3,2 - не применимо). Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составляла 7,0 месяца (95% CI 1,8 - 11,8; 67%

полных данных), а медиана общей выживаемости (OS) составляла 14,0 месяца (95% CI 9,9 - не применимо; 47% полных данных).

[00210] На фигурах 1 и 2 в графической форме представлены данные клинического испытания комбинации AZD6738 и дурвалумаба.

[00211] В таблицах 1 и 2 приведены клинические характеристики и статус устойчивости пациентов в клинических испытаниях комбинации цераласертиба (AZD6738) и дурвалумаба. Ответы наблюдали независимо от того, какая устойчивость была у пациентов – первичная или вторичная. Более того, хотя известно, что лечить пациентов с первичной устойчивостью сложнее, среди пациентов, получавших цераласертиб и дурвалумаб, у которых имелась первичная устойчивость, наблюдалось большее количество ответов, чем среди пациентов с вторичной устойчивостью. Ответы наблюдали при всех подтипах меланомы (акральной, слизистых оболочек и кожи), в отношении которых осуществляли лечение. Ответы также наблюдали у пациентов с высоким/низким уровнем LDH (лактатдегидрогеназы) на исходном уровне, низким уровнем экспрессии PD-L1 и независимо от того, какой BRAF присутствовал – мутантный или дикого типа.

[00212] Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

	Цераласертиб + дурвалумаб (всего n=30; восприимчивых n=9)
Ответы у пациентов, рефракторных к IO	У 4 наилучшим ответом на предшествовавшую IO было PD У 4 наилучшим ответом на предшествовавшую IO было SD У 1 наилучшим ответом на предшествовавшую IO было PR
Тип устойчивости к предшествовавшему PD-(L)1	Первичная, n=9, из которых ответ наблюдали у 4 (44%) Вторичная, n=18, из которых ответ наблюдали у 2 (11%) Ранний рецидив в условиях адъювантной терапии, n = 2, из которых ответ у 2 (100%) Неоцениваемые (< 6 недель воздействия лекарственного

	средства): 1, у которого наблюдался ответ (100%)
Ответы при всех 3 подтипах меланомы:	3 – кожи, 2 – акральная, 4 – слизистых оболочек.
Ответы у пациентов с высоким уровнем LDH на исходном уровне, плохим прогностическим показателем	6/16 с \leq ULN 2/11 с $>$ ULN и \leq ULN 1/3 с $>$ 2 x ULN
Ответы у пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 (по оценке исследователя)	У 6 экспрессия PD-L1 = 0-1% У 1 экспрессия PD-L1 = 10% У 1 экспрессия PD-L1 = 50% У 1 пациента результат неизвестен
Метастазы в головной мозг	У 1 с PR имелись метастазы в головной мозг, 8 не имели метастазов в головной мозг
Метастазы в печень	4/9 (44%)
Нет четкой связи со статусом BRAF, NRAS или KRAS	3 восприимчивых (2 с меланомой слизистых оболочек) имели мутацию BRAF (V600E)

Ю: иммунотерапия; SD: стабильное заболевание; PD: прогрессирующее заболевание; PR: частичный ответ; LDH: лактатдегидрогеназа; ULN: верхний предел нормы.

[00213] Таблица 2. Первичная и вторичная устойчивость

	Первичная	Вторичная	Ранний рецидив	PD после прекращения лечения	NE (не поддающиеся оценке)
Цераласертиб + дурвалумаб	9 (30%)	18 (60%)	2 (7%)	Не применимо	1 (3%)
ORR	4 (44%)	2 (11%)			
DCR	4 (44%)	12 (67%)			
PFS	3,6 месяца	7,3 месяца			
OS	9,9 месяца	14,6 месяца			

ORR: частота объективного ответа; DCR: частота контроля заболевания; PFS: выживаемость без прогрессирования; OS: общая выживаемость.

[00214] Таблица 3. Раскрытые последовательности

SEQ ID NO:	Последовательность	Описание
1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK	Вариабельный домен легкой цепи дурвалумаба
2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGS EKYYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLLTVSS	Вариабельный домен тяжелой цепи дурвалумаба
3	GFTFSRYWMS	CDRH1 дурвалумаба
4	NIKQDGSEKYYVDSVKG	CDRH2 дурвалумаба
5	EGGWFGELAFDY	CDRH3 дурвалумаба
6	RASQRVSSSYLA	CDRL1 дурвалумаба
7	DASSRAT	CDRL2 дурвалумаба
8	QQYGSLPWT	CDRL3 дурвалумаба
9	PSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV	Вариабельный домен легкой цепи тремелиумаба
10	GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH	Вариабельный домен тяжелой цепи тремелиумаба
11	GFTFSSYGMH	CDRH1 тремелиумаба
12	VIWYDGSNKYYADSV	CDRH2 тремелиумаба

13	TAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDV	CDRH3 тремелиумаба
14	RASQSINSYLD	CDRL1 тремелиумаба
15	AASSLQS	CDRL2 тремелиумаба
16	QYYSTPFT	CDRL3 тремелиумаба

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация ингибитора ATR и ингибитора контрольных точек иммунного ответа для применения в лечении меланомы у пациента, ранее получавшего иммунотерапию.
2. Способ лечения меланомы у пациента, представляющего собой человека или животное, который ранее получал иммунотерапию, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту эффективного количества ингибитора ATR в комбинации с эффективным количеством ингибитора контрольных точек иммунного ответа.
3. Применение ингибитора ATR в комбинации с ингибитором контрольных точек иммунного ответа в изготовлении лекарственного препарата для лечения меланомы у пациента, где пациент ранее получал иммунотерапию.
4. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 1-3, где ингибитор ATR выбран из группы, состоящей из AZD6738, M6620 (берзосертиба), BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 и VX-970.
5. Комбинация, или способ, или применение по п. 4, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738.
6. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 1-5, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 или ингибитор CTLA-4.
7. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 1-6, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1.
8. Комбинация, или способ, или применение по п. 7, где ингибитор PD-L1 представляет собой дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.
9. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где меланома выбрана из группы, состоящей из меланомы кожи, акральной меланомы и меланомы слизистых оболочек.
10. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где меланома представляет собой распространенную меланому.
11. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 1-9, где меланома представляет собой метастатическую меланому.
12. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 5-11, где AZD6738 вводится в дни 15-28 28-дневного цикла.
13. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 5-11, где AZD6738 вводится в дни 1-7 28-дневного цикла.

14. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 5-13, где общая суточная доза AZD6738 составляет от 30 мг до 500 мг.

15. Комбинация, или способ, или применение по п. 14, где общая суточная доза AZD6738 вводится два раза в сутки в дозах по 240 мг.

16. Комбинация, или способ, или применение по п. 14, где общая суточная доза AZD6738 вводится два раза в сутки в дозах по 160 мг.

17. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 8-16, где дурвалумаб вводится в количестве 1500 мг один раз в 4 недели с дня 1 цикла 1.

18. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где предыдущая иммунотерапия предусматривает лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

19. Комбинация, или способ, или применение по п. 18, где предыдущая иммунотерапия предусматривает лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

20. Комбинация, или способ, или применение по п. 19, где предыдущая иммунотерапия предусматривает лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба и тремелиумаба.

21. Комбинация, или способ, или применение по п. 20, где предыдущая иммунотерапия предусматривает лечение пембролизумабом или ниволумабом.

22. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии.

23. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 1-21, где пациент характеризуется приобретенной устойчивостью к иммунотерапии.

24. Комбинация, или способ, или применение по любому из пп. 1-22, где пациент получал иммунотерапию в качестве адъювантной терапии.

25. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает достижение частоты объективного ответа, составляющей более 30%.

26. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где выживаемость без прогрессирования составляет более 3 месяцев, предпочтительно более 4 месяцев, предпочтительно более 5 месяцев, предпочтительно более 6 месяцев, более предпочтительно более 7 месяцев.

27. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где общая выживаемость составляет более 10 месяцев, предпочтительно более 11 месяцев, предпочтительно более 12 месяцев, предпочтительно более 13 месяцев, более предпочтительно более 14 месяцев.

28. Комбинация, или способ, или применение по любому из предыдущих пунктов, где продолжительность ответа составляет по меньшей мере 3 месяца, предпочтительно по меньшей мере 4 месяца, предпочтительно по меньшей мере 5 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев.

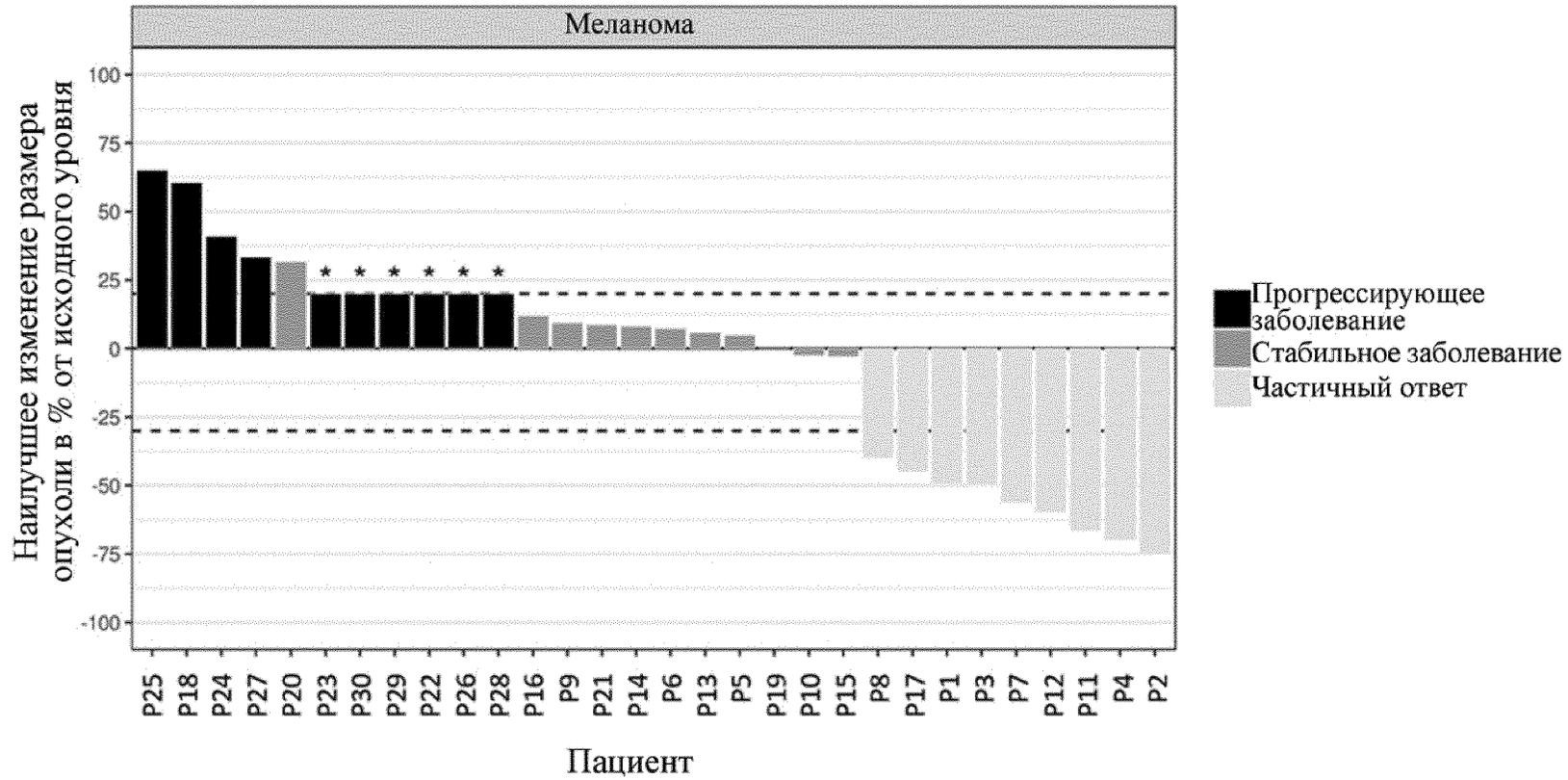
29. Набор, содержащий:

а. первую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ATR и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

б. вторую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор контрольных точек иммунного ответа и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и

с. инструкции по применению для применения первой и второй фармацевтических композиций в лечении меланомы у пациента, который ранее получал иммунотерапию.

Фиг. 1



Фиг. 2

