

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393161** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.06

(54) **СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, НАЦЕЛИВАЮЩЕЙСЯ НА DLL3 И PD-1**

(31) **63/186,569**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.05.10**

Седрей Нушин Хашеми, Шетти

(33) **US**

Адитиа, Майноча Мукул, Смит

(86) **PCT/US2022/028135**

Мари-Анн Дамьетт, Вонг Хансен,

(87) **WO 2022/240688 2022.11.17**

Ройчудхури Сидхарта (US)

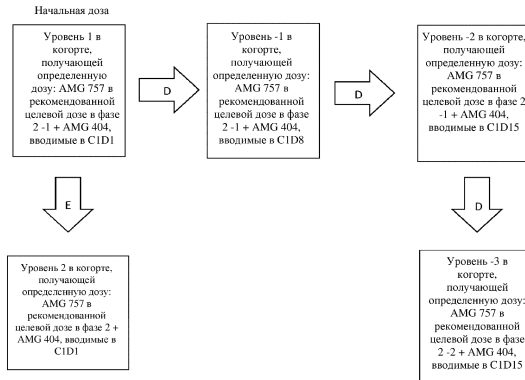
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предусмотрен способ лечения DLL3-положительного рака или SCLC, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1. Также раскрыто введение доз средства на основе антитела к DLL3 с поэтапным увеличением.



D = дескалация; E = эскалация

A1

202393161

202393161

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579518EA/042

СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ДОЗ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, НАЦЕЛИВАЮЩЕЙСЯ НА DLL3 И PD-1

ПРИОРИТЕТ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/186569, поданной 10 мая 2021 года, содержание которой настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ В ФОРМАТЕ ASCII

Содержание нижеследующих представленных текстовых файлов в формате ASCII включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: A-2789-WO01-SEC_Sequence Listing_ST25, дата создания: 6 мая 2022 года, размер: 123163 байта).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка относится к дозировке и введению комбинированной терапии, нацеливающейся на DLL3 и PD-1, для лечения рака.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Дельта-подобный фактор 3 (DLL3) представляет собой трансмембранный белок 1 типа и неканонический лиганд Notch. DLL3 является перспективной мишенью для развития средств Т-клеточной терапии благодаря его высокой экспрессии на поверхности клеток нейроэндокринных опухолей и минимальной, преимущественно цитоплазматической локализации в нормальных тканях (Owen et al., J Hematol Oncol., 12:61 (2019)). Мелкоклеточный рак легкого (SCLC) представляет собой нейроэндокринный рак, при котором дифференциально экспрессируется DLL3. При применении иммуногистохимического анализа (ИHC) 85% опухолей SCLC окрашивались положительно по DLL3, что соответствовало экспрессии как в мембране, так и в цитоплазме. Напротив, низкие уровни экспрессии белка DLL3 были выявлены в норме в головном мозге, островках поджелудочной железы и гипофизе при цитоплазматическом паттерне окрашивания (Saunders et al, Sci Transl Med. 7:302ra136 (2015)).

[0003] SCLC представляет собой агрессивную форму рака легкого с плохим прогнозом и ограниченными терапевтическими вариантами лечения, и он составляет приблизительно 10-15% случаев рака легкого. Уровни выживаемости оставались низкими в течение нескольких десятилетий: при этом только 5% пациентов с SCLC выживают в течение пяти лет, по большей части вследствие отсутствия новых видов терапии для борьбы с данной формой рака легкого. SCLC характеризуется нейроэндокринной дифференцировкой, быстрорастущей фракцией, коротким временем удвоения и ранним установлением широко распространенных метастатических очагов. У приблизительно трети пациентов проявляется ограниченная стадия заболевания. У большинства пациентов наблюдается диссеминированный патологический процесс, определяемый по

присутствию опухолей только на одной стороне грудной клетки, и при этом они попадают в одно поле облучения. Эти стадии влияют на доступные схемы терапии, при этом заболевание на ограниченной стадии лечат посредством химиотерапии и лучевой терапии, а заболевание на диссеминированной стадии лечат только посредством химиотерапии.

[0004] Пациенты с SCLC, как правило, хорошо отвечают на современную терапию первой линии, которая включает эпопозид и цисплатин, но при этом у них неизменно быстро происходит рецидив химиорезистентного заболевания, для которого в настоящее время отсутствуют доступные терапевтические варианты лечения. Прогноз при рецидивирующем рефрактерном состоянии является чрезвычайно плохим с быстрым прогрессированием заболевания и короткой медианной выживаемостью, составляющей менее шести месяцев. У пациентов с распространенным заболеванием SCLC развивается устойчивость к лекарственному средству, и они умирают вследствие заболевания в среднем через 10-12 месяцев после постановки диагноза.

[0005] AMG 757 представляет собой биспецифический активатор, привлекающий Т-клетки (BiTE®), нацеливающийся на DLL3 на раковых клетках и CD3 на Т-клетках. Он разработан для лечения видов нейроэндокринного рака, такого как SCLC. AMG 757 оценивается в клиническом испытании для лечения SCLC.

[0006] Пембролизумаб (Keytruda®) и ниволумаб (Opdivo®) представляют собой антитела к белку запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1). Оба препарата были одобрены в США для лечения пациентов с метастатическим SCLC, у которых прогрессирование произошло после химиотерапии с применением препарата на основе платины и по меньшей мере 1 другой линии терапии. Однако одобрения были получены на основании относительно низких значений частоты ответа (19% для пембролизумаба и 12% для ниволумаба). Исследования, оценивающие ниволумаб в качестве терапии второй линии или поддерживающей терапии, не смогли достичь своих первичных конечных точек (Reck et al., *Annals of Oncology*. 29:x39-x43 (2018)).

[0007] Существует неудовлетворенная медицинская потребность в разработке средств терапии для лечения SCLC.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Исходя из представленного в данном документе раскрытия специалистам в данной области техники будут понятны или доступны для определения с применением не более чем обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются приведенными ниже вариантами осуществления (E).

[0009] E1. Способ лечения DLL3-положительного рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе от 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг один раз в две недели, и где антитело к PD-1 вводят в дозе 480 мг один раз в четыре недели.

[0010] E2. Способ лечения DLL3-положительного рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-дневном цикле согласно следующему графику: а) первая доза от 0,3 или 1 мг в день 1 цикла 1, б) вторая доза в день 8 цикла 1, и в) третья доза в день 15 цикла 1, и г) одна или несколько последующих доз, начиная с дня 1 цикла 2, и один раз в две недели после этого, и где вторая, третья и последующие дозы являются одинаковыми, каждая составляет от 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг и выше, чем первая доза, и где антитело к PD-1 вводят в дозе 480 мг один раз в четыре недели.

[0011] E3. Способ по любому из E1 или E2, где DLL3-положительный рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC).

[0012] E4. Способ по любому из E1-E3, где DLL3-положительный рак представляет собой рецидивирующий/рефрактерный (RR) SCLC или диссеминированный патологический (ED) SCLC.

[0013] E5. Способ по любому из E1-E4, где средство на основе антитела к DLL3 представляет собой биспецифический антигенсвязывающий полипептид, привлекающий Т-клетки, содержащий два связывающих домена: первый домен связывается с DLL3 человека, а второй домен связывается с CD3 человека.

[0014] E6. Способ по E4, где DLL3-связывающий домен связывается с эпитопом DLL3 человека, содержащимся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:29.

[0015] E7. Способ по E5 или E6, где DLL3-связывающий домен содержит (а) переменную область тяжелой цепи (VH), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, и (б) переменную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6.

[0016] E8. Способ по любому из E5-E7, где DLL3-связывающий домен содержит: (1) VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8, или (2) VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12.

[0017] E9. Способ по любому из E5-E8, где VH и VL в DLL3-связывающем домене соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv).

[0018] E10. Способ по E9, где линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO:42-50.

[0019] E11. Способ по E9 или E10, где линкер содержит (Gly4Ser) x , где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 1, 2, 3 или 4).

[0020] E12. Способ по любому из E5-E11, где DLL3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9 или SEQ ID NO:13.

[0021] E13. Способ по любому из E5-E12, где CD3-связывающий домен содержит: (a) VH, которая содержит: CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20; и VL, которая содержит: CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17.

[0022] E14. Способ по любому из E5-E13, где CD3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22.

[0023] E15. Способ по E13 или E14, где VH и VL в CD3-связывающем домене соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv).

[0024] E16. Способ по E15, где линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO:42-50.

[0025] E17. Способ по E15 или E16, где линкер содержит (Gly4Ser) x , где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 1, 2, 3 или 4).

[0026] E18. Способ по любому из E13-E17, где CD3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23.

[0027] E19. Способ по любому из E5-E18, где DLL3-связывающий домен и CD3-связывающий домен соединены линкером.

[0028] E20. Способ по E19, где линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO:42-50.

[0029] E21. Способ по E19 или E20, где линкер представляет собой пептидный линкер, который содержит (Gly4Ser) x , где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 1, 2, 3 или 4).

[0030] E22. Способ по любому из E5-E21, при котором средство на основе антитела к DLL3 представляет собой биспецифический антигенсвязывающий полипептид, привлекающий T-клетки, содержащий DLL3-связывающий домен и CD3-связывающий домен. DLL3-связывающий домен содержит (a) переменную область тяжелой цепи (VH), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, и (b) переменную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ

ID NO:4; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6. CD3-связывающий домен содержит (a) VH, которая содержит: (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20; и (b) VL, которая содержит: (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17.

[0031] E23. Способ по любому из E5-E22, при этом DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8, и CD3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22.

[0032] E24. Способ по любому из E5-E22, при этом DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, и CD3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22.

[0033] E25. Способ по любому из E5-E23, где DLL3-связывающий домен содержит аминокислоту из SEQ ID NO: 9, и CD3-связывающий домен содержит аминокислоту из SEQ ID NO: 23.

[0034] E26. Способ по любому из E5-E21 или E24, при этом DLL3-связывающий домен содержит аминокислоту из SEQ ID NO:13, и CD3-связывающий домен содержит аминокислоту из SEQ ID NO:23.

[0035] E27. Способ по E25, где средство на основе антитела к DLL3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10.

[0036] E28. Способ по E27, где средство на основе антитела к DLL3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

[0037] E29. Способ по любому из E5-E28, где средство на основе антитела к DLL3 дополнительно содержит третий домен, который продлевает или увеличивает период полужизни средства на основе антитела к DLL3 в сыворотке крови.

[0038] E30. Способ по E29, где третий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO:51-58.

[0039] E31. Способ по любому из E5-E22, E24, E26, E28-E30, где средство на основе антитела к DLL3 содержит аминокислоту из SEQ ID NO:27 или 59.

[0040] E32. Способ по любому из E5-E31, где антитело к PD-1 содержит (a) VH,

которая содержит: (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34, и (b) VL, которая содержит: (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36, (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37.

[0041] E33. Способ по любому из E5-E32, где антитело к PD-1 содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

[0042] E34. Способ по любому из E5-E33, где антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь (HC), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:40, и легкую цепь (LC), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:41.

[0043] E35. Способ по любому из E1 или E3-E34, где средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг.

[0044] E36. Способ по E35, где средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе приблизительно 0,3 мг, 1 мг, 3 мг, 10 мг, 25 мг или 30 мг.

[0045] E37. Способ по любому из E1 или E3-E34, где средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг.

[0046] E38. Способ по E37, где средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе приблизительно 3 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

[0047] E39. Способ по любому из E2-E34, где каждая из второй, третьей и последующих доз средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг.

[0048] E40. Способ по любому из E39, где каждая из второй, третьей и последующих доз средства на основе антитела к DLL3 составляет приблизительно 0,3 мг, 1 мг, 3 мг, 10 мг, 25 мг или 30 мг.

[0049] E41. Способ по любому из E2-E34, где каждая из второй, третьей и последующих доз средства на основе антитела к DLL3 составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг.

[0050] E42. Способ по E41, где каждая из второй, третьей и последующих доз средства на основе антитела к DLL3 представляет собой дозу приблизительно 3 мг, 10 мг,

25 мг, 30 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

[0051] E43. Способ по любому из E1 или E3-E38, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15 из 28-дневного цикла, и антитело к PD-1 вводят в день 1, день 8 или день 15 из 28-дневного цикла.

[0052] E44. Способ по E43, где антитело к PD-1 вводят в день 1, день 8 или день 15 в цикле один 28-дневного цикла, а затем в день 1 или день 15, начиная с цикла два и после этого.

[0053] E45. Способ по любому из E2-E34 или E39-E42, где антитело к PD-1 вводят в день 1, день 8 или день 15 в цикле 1 28-дневного цикла, а затем в день 1 или день 15, начиная с цикла два и после этого.

[0054] E46. Способ по E44 или E45, где а) если антитело к PD-1 вводят в день 1 или день 8 в цикле один, то антитело вводят в день 1, начиная с цикла два и после этого, или б) если антитело к PD-1 вводят в день 15 в цикле один, то антитело вводят в день 15 в цикле 2 и после этого.

[0055] E47. Способ по любому из E1-E46, где способ дополнительно включает введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[0056] E48. Способ по E47, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой кортикостероид (например, дексаметазон), физиологический раствор или тоцилизумаб.

[0057] E49. Способ по любому из E47 или E48, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят субъекту в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.

[0058] E50. Способ по любому из E1-E50, где средство на основе антитела к DLL3 получают посредством способа, в котором клетку-хозяина, содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую средство на основе антитела к DLL3, описанное в любом из E5-E31, культивируют в условиях, позволяющих экспрессировать средство на основе антитела к DLL3, и затем экспрессированное средство на основе антитела к DLL3 выделяют из культуры клеток, и где антитело к PD-1 получают посредством способа, в котором клетку-хозяина, содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело к PD-1, описанное в любом из E32-E34, культивируют в условиях, позволяющих экспрессировать антитело, и экспрессированное антитело к PD-1 затем выделяют из культуры клеток.

[0059] E51. Способ по любому из E1-E50, где субъектом является человек.

[0060] E52. Средство на основе антитела к DLL3 и антитело к PD-1 для применения в способе, изложенном в любом из вариантов осуществления E1-E51.

[0061] E53. Средство на основе антитела к DLL3 и антитело к PD-1 для применения в лечении DLL3-положительного рака (например, SCLC), где средство на основе антитела к DLL3 и антитело к PD-1 вводятся, как изложено в любом из вариантов осуществления E1-E51.

[0062] E54. Применение средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1 для

изготовления лекарственного препарата для лечения SCLC, где лекарственный препарат получен для введения, как изложено в любом из вариантов осуществления E1-E51.

[0063] E55. Применение средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1 в получении лекарственного препарата для лечения DLL3-положительного рака, где средство на основе антитела к DLL3 и антитело к PD-1 вводятся, как изложено в любом из вариантов осуществления E1-E51.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0064] На фигуре 1 показаны уровни доз AMG 757 и AMG 404 в клиническом исследовании, описанном в примере 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0065] AMG 757 представляет собой молекулу ViTE® (биспецифический активатор Т-клеток) с увеличенным периодом полужизни, разработанную для лечения SCLC. Для проявления активности AMG 757 необходимо одновременное связывание с обеими целевыми клетками (DLL3+ клетками) и Т-клетками. Фармакологический эффект AMG 757 опосредуется специфическим перенаправлением ранее примированных цитотоксических CD8+ или CD4+ Т-лимфоцитов на цитолиз DLL3+ клеток. AMG 757 оценивается в первом исследовании на людях с участием субъектов с SCLC (исследование 20160323), и было обнаружено, что он обладает противоопухолевой активностью, начиная с уровня дозы 0,3 мг один раз в две недели (Q2W), и характеризуется приемлемой безопасностью при дозах до 100 мг Q2W.

[0066] AMG 404 представляет собой полностью человеческое антитело, которое с высокой аффинностью связывает PD-1 человека и блокирует способность этого рецептора взаимодействовать со своими лигандами, лигандом программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) и лигандом программируемой клеточной смерти 2 (PD-L2). AMG 404 оценивается в исследовании фазы 1 (исследование 20180143) на субъектах с солидными опухолями, и было обнаружено, что он эффективен против солидных опухолей.

[0067] В последнее время начато несколько клинических исследований по лечению мелкоклеточного рака легкого с применением ингибиторов PD1/PDL1 в комбинации с другими противораковыми средствами. См., например, NCT04702880 и NCT04256421 (SKYSCRAPER-02). Однако недавнее объявление о неудаче испытания SKYSCRAPER-02 подчеркивает неопределенность комбинирования ингибиторов PD1/PDL1 с другими противораковыми средствами для лечения этого трудноизлечимого рака. Остаются высокая неудовлетворенная потребность и продолжающиеся затруднения при нацеливании на этот тип опухоли.

[0068] Комбинация AMG 757 и антител к PD-1 повышает опосредованный Т-клетками перенаправленный лизис опухолевых клеток, которые экспрессируют DLL3, по сравнению с только AMG 757 (отчет об исследовании Amgen R20190104). Считается, что активация PD1/PDL1 в микроокружении опухоли является механизмом резистентности к терапии ViTE, который можно смягчить посредством лечения средством терапии на основе антитела к PD1.

[0069] Как раскрыто и проиллюстрировано в данном документе, было проведено клиническое исследование фазы 1 по лечению SCLC с применением средств, которые нацеливаются на DLL3 (например, AMG 757) и PD-1 (например, пембролизумаб или AMG 404).

1. *Определение*

[0070] Некоторые из иллюстративных биспецифических средств на основе антитела к DLL3, раскрытых в данном документе (таких как молекулы BiTE®), представляют собой биспецифические антигенсвязывающие полипептиды, привлекающие Т-клетки. Эти полипептиды представляют собой рекомбинантные белки, содержащие два связывающих домена, при этом каждый домен получен из антигенсвязывающего фрагмента полноразмерного антитела. Такой антигенсвязывающий фрагмент сохраняет способность специфически связываться с антигеном (предпочтительно с практически такой же аффинностью связывания). Примеры антигенсвязывающего фрагмента включают (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')₂-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенные дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, и (v) dAb-фрагмент (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546), который состоит из домена VH. Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов с помощью синтетического линкера, что позволяет сделать их единой белковой цепью, в которой области VL и VH объединяются в пару с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. Science 242:423-426 (1988) и Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883).

[0071] "Вариабельный домен" относится к вариабельной области легкой цепи (VL) антитела или вариабельной области тяжелой цепи (VH) антитела, либо отдельно, либо в комбинации. Как известно из уровня техники, каждая из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей состоит из четырех каркасных областей (FR), соединенных тремя определяющими комплементарность областями (CDR), и вносит вклад в образование антигенсвязывающего участка антител.

[0072] "Определяющие комплементарность области" (CDR) иллюстративных средств, нацеливающихся на DLL3 и PD-1, приведены в таблице последовательностей. CDR можно определить в соответствии с Kabat, Chothia, совокупностью обоих Kabat и Chothia, AbM, схемой "контакт", North и/или по конформационным определениям или любым способом определения CDR, хорошо известным из уровня техники. См., например, Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. (гипервариабельные области); Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883 (структурные петлевые структуры). Определение CDR согласно AbM является компромиссом между Kabat и Chothia, и для этого используют программное обеспечение для моделирования антител AbM от Oxford Molecular (Accelrys®). Природу аминокислотных остатков,

которые составляют CDR, в конкретном антителе можно определить с применением способов, хорошо известных из уровня техники.

[0073] Термин "лечение" включает профилактические и/или терапевтические виды лечения. Если его применяют до клинического проявления состояния, то лечение считается профилактическим. Терапевтическое лечение включает, например, облегчение или снижение тяжести заболевания или сокращение длительности заболевания. Также термин "лечить", а также слова, родственные ему, не обязательно подразумевают 100% или полное лечение. Напротив, существуют различные степени лечения, которые специалист в данной области техники распознает как оказывающие потенциальную пользу или терапевтический эффект. В данном отношении способы лечения рака по настоящему изобретению могут обеспечивать любую величину или любой уровень лечения. Кроме того, лечение, предусмотренное способом по настоящему изобретению, может включать лечение одного или нескольких состояний или симптомов или признаков рака, подвергаемого лечению. Также лечение, предусмотренное способами по настоящему изобретению, может охватывать замедление прогрессирования рака. Например, способы могут обеспечивать лечение рака благодаря усилению Т-клеточной активности или иммунного ответа на рак, снижению роста опухоли или рака, снижению метастазирования опухолевых клеток, повышению гибели клеток опухоли или раковых клеток и т. п. В иллюстративных аспектах способы обеспечивают лечение посредством задержки начала проявления или рецидива рака на 1 день, 2 дня, 4 дня, 6 дней, 8 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, два месяца, 4 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 4 года или больше. В иллюстративных аспектах способы обеспечивают лечение посредством повышения выживаемости субъекта. В различных аспектах лечение, предусмотренное способами по настоящему изобретению, обеспечивает терапевтический ответ согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) или другим подобным критериям. RECIST представляет собой ряд критериев для оценки прогрессирования, стабилизации или восприимчивости опухолей и/или раковых клеток, созданный совместно Национальным институтом рака США, группой, занимающейся клиническими исследованиями, Национального института рака Канады и Европейской организацией по исследованию и лечению рака. В соответствии с RECIST некоторые опухоли измеряют в начале оценивания (например, клинического испытания) с целью предоставления начального уровня для сравнения после лечения лекарственным средством. Оценка ответа и критерии оценки для опухолей опубликованы в Eisenhauer et. al., *Eur J Cancer* 45:228-247 (2009) и Litière et. al., *Journal of Clinical Oncology* 37(13): 1102-1110 (2019) DOI: 10.1200/JCO.18.01100. В различных случаях лечение, предусмотренное способами по настоящему изобретению, обеспечивает терапевтический ответ согласно модифицированной оценке ответа опухоли по RECIST, как указано ниже:

Краткое описание измерения оценки ответа опухоли на основании модифицированных критериев RECIST 1.1			
Измеримые очаги	<ul style="list-style-type: none"> • Неузловые очаги: > 10 мм (одномерное измерение) • Патологические лимфатические узлы: короткая ось наибольшего диаметра \geq 15 мм 		
Измерение каждого очага	<ul style="list-style-type: none"> • Неузловые очаги: наибольший диаметр (мм) в аксиальной плоскости • Патологические лимфатические узлы: короткая ось (мм) 		
Опухолевая нагрузка	<ul style="list-style-type: none"> • Сумма наибольших диаметров (SLD) всех индексных очагов • До 5 очагов на орган, до 10 в целом 		
Оценка ответа: индексные поражения (расчитано на основании % изменения опухолевой нагрузки)	<ul style="list-style-type: none"> • CR: исчезновение всех очагов <ul style="list-style-type: none"> • Короткая ось патологических лимфатических узлов < 10 мм • PR: \geq 30% снижение от исходного уровня • SD: не соответствует критериям CR, PR или прогрессирующего заболевания. • Прогрессирующее заболевание: \geq 20% повышенис (и абсолютное повышенис на \geq 5 мм) от самого низкого значения 		
Оценка ответа: неиндексные очаги	<ul style="list-style-type: none"> • CR: исчезновение всех очагов <ul style="list-style-type: none"> • Короткая ось патологических лимфатических узлов < 10 мм • SD: сохранение одного или нескольких неиндексных очагов • Прогрессирующее заболевание: однозначное прогрессирование существующих неиндексных очагов 		
Новые очаги	Присутствие нового очага(очагов) определяет прогрессирование		
Подтверждение	Подтверждение посредством последующей оценки через \geq 4 недели требуется для CR, PR и прогрессирующего заболевания.		
Краткое описание оценки общего ответа согласно модифицированным критериям RECIST 1.1			
Индексные очаги (опухолевая нагрузка) ^a , %	Неиндексные очаги	Новые очаги	Общий ответ с применением модифицированных критериев RECIST 1.1
↓ 100% Нет ^d	Отсутствуют	Отсутствуют	CR ^b
↓ 100%	Отсутствуют	Отсутствуют	CR ^b
↓ \geq 30%	Присутствуют	Отсутствуют	PR ^b
↓ от < 30% до ↑ < 20%	Отсутствуют/присутствуют	Отсутствуют	PR ^b
Нет ^d	Отсутствуют/присутствуют	Отсутствуют	SD
↑ \geq 20%	Присутствуют	Отсутствуют	SD
Любое	Любое	Любое	Прогрессирующее заболевание ^c
Любое	Однозначное прогрессирование	Любое	Прогрессирующее заболевание ^c
Любое	Любое	Присутствуют	Прогрессирующее заболевание ^c
NA/ND/UE	Отсутствуют/присутствуют	Отсутствуют	UE
Нет ^d	NA/ND/UE	Отсутствуют	UE

CR = полный ответ; NA = недоступно; ND = не осуществляли; PR = частичный ответ; RECIST = Критерии оценки ответа при солидных опухолях; UE – невозможно оценить

^aСнижение, оцененное относительно исходного уровня. Повышение, оцененное относительно самого низкого значения.

^bОтвет: CR и PR требуют оценки для подтверждения через \geq 4 недели, также можно подождать до следующей запланированной визуализации

^cПрогрессирование: прогрессирующее заболевание требует оценки для подтверждения через от 4 до 6 недель после выявления радиографического прогрессирования заболевания

^dСубъекты с только неиндексными очагами

[0074] Соответственно, в данном документе предусмотрены способы замедления прогрессирования DLL3-положительного рака у субъекта, усиления активности Т-клеток или иммунного ответа против DLL3-положительного рака у субъекта, снижения роста DLL3-положительной опухоли или DLL3-положительного рака у субъекта, снижения

метастазирования DLL3-положительных опухолевых клеток у субъекта, повышения клеточной смерти DLL3-положительных опухолевых или раковых клеток у субъекта, задержки возникновения или рецидива DLL3-положительного рака у субъекта и/или повышения выживаемости субъекта. Также предусмотрен способ лечения DLL3-положительного рака с целью достижения полного ответа (CR), частичного ответа (PR) или стабильного заболевания (SD) в соответствии с модифицированными критериями RECIST 1.1 у субъекта. В различных аспектах способ включает введение субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1 в соответствии с настоящими раскрытиями. Например, в различных аспектах способ включает введение средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13 и 23, и антитела к PD-1, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38 и 39, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе от 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг один раз в две недели, и где антитело к PD-1 вводят в дозе 480 мг один раз в четыре недели. В различных случаях средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-дневном цикле согласно следующему графику: а) первая доза 0,3 мг или 1 мг в день 1 цикла 1, б) вторая доза в день 8 цикла 1, в) третья доза в день 15 цикла 1, и д) одна или несколько последующих доз, начиная с дня 1 цикла 2, и один раз в две недели после этого, где вторая, третья и последующие дозы являются одинаковыми, каждая составляет от 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг и выше, чем первая доза, и где антитело к PD-1 вводят в дозе 480 мг один раз в четыре недели. В различных аспектах способ включает введение средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13 и 23, и антитела к PD-1, одобренного регулирующим органом (например, FDA или EMA), где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе от 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг один раз в две недели, и где антитело к PD-1 вводят в дозе, одобренной регулирующим органом.

[0075] "Приблизительно" или "примерно" при использовании в сочетании с измеряемой числовой переменной относятся к указанному значению переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах экспериментальной ошибки указанного значения (например, в пределах 95% доверительного интервала для среднего значения) или $\pm 10\%$ от указанного значения, в зависимости от того, что больше. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

[0076] "Доза первого этапа" при использовании в сочетании с введением средств на основе антитела к DLL3 для лечения рака (например, SCLC) относится к начальной дозе средства на основе антитела к DLL3 в графике или схеме поэтапного увеличения дозы. Как правило, доза первого этапа равна или ниже дозы, при которой наблюдается эффект первой дозы (например, синдром высвобождения цитокинов (CRS)). Как известно из уровня техники, дозу первого этапа можно определить путем моделирования и имитации данных по безопасности и фармакокинетике. Например, доза первого этапа может представлять собой максимальную переносимую дозу (MTD) средства на основе антитела к DLL3, при которой отсутствует CRS или наблюдается CRS ниже определенной степени

(например, степени 2).

[0077] "Целевая доза" при использовании в сочетании с введением средств на основе антитела к DLL3 для лечения рака (например, SCLC) относится к дозе, которая позволяет достичь целевого эффекта средства на основе антитела к DLL3 (например, облегчения или снижения степени тяжести SCLC или сокращения продолжительности SCLC).

[0078] "Доза с поэтапным увеличением" при использовании в сочетании с введением средств на основе антитела к DLL3 для лечения рака (например, SCLC) относится к дозе в графике или схеме поэтапного увеличения дозы, которая превышает предыдущую дозу, при которой вводят средство на основе антитела к DLL3. Доза с поэтапным увеличением включает одну или несколько доз, которые увеличиваются от дозы первого этапа до достижения целевой дозы.

2. Средства, нацеливающиеся на DLL3

[0079] DLL3 представляет собой неканонический лиганд Notch, экспрессируемый преимущественно во время эмбрионального развития, который функционирует во время сомитогенеза. В нормальных тканях DLL3 накапливается в аппарате Гольджи (Geffers et al, J Cell Biol.178:465-476 (2007)). DLL3 был идентифицирован как опухолеассоциированный антиген и привлекательная мишень для средств терапии на основе Т-клеток путем анализа дифференциальной экспрессии этой мишени в 28 опухолях SCLC и большой панели нормальных тканей (исследование 123658).

[0080] Белок DLL3 человека содержит восемь внеклеточных доменов: сигнальный пептид, N-конец, DSL, EGF1, EGF2, EGF3, EGF4, EGF5 и EGF6. Аминокислотная последовательность DLL3 человека, домена EGF3, домена EGF4 и объединенных доменов EGF3 и EGF4 представлена в таблице последовательностей под SEQ ID NO: 28, 29, 30 и 31 соответственно.

[0081] Иллюстративным средством, нацеливающимся на DLL3, является биспецифический антигенсвязывающий полипептид, привлекающий Т-клетки, который связывает DLL3 и CD3, такой как молекула ViTE®. Молекулы ViTE® представляют собой рекомбинантные белки, состоящие из двух подвижно соединенных связывающих доменов, при этом каждый домен получен из антител. Один связывающий домен из молекулы ViTE® является специфическим для опухолеассоциированного поверхностного антигена (такого как DLL3); второй связывающий домен является специфическим для CD3, субъединицы Т-клеточного рецепторного комплекса на Т-клетках. По своей структуре молекулы ViTE® уникально подходят для временного присоединения Т-клеток к целевым клеткам и, в то же самое время, они оказывают сильно активирующее действие на внутренний цитолитический потенциал Т-клеток против целевых клеток. См., например, WO 99/54440, WO 2005/040220 и WO 2008/119567.

[0082] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанное средство, нацеливающееся на DLL3, содержит два связывающих домена: первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека), а второй домен связывает CD3

(предпочтительно CD3 человека). Предпочтительно, первый домен связывается с эпитопом DLL3, содержащимся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31. Более предпочтительно, первый домен связывается с эпитопом DLL3, содержащимся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 29.

[0083] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит (а) переменную область тяжелой цепи (VH), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, и (b) переменную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6.

[0084] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8. В определенных предпочтительных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12.

[0085] В некоторых вариантах осуществления VH и VL соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 42-50. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 43), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3) (например, SEQ ID NO: 49, 50).

[0086] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9. В определенных предпочтительных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

[0087] В определенных вариантах осуществления CD3-связывающий домен содержит: (а) VH, которая содержит: CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20; и VL, которая содержит: CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17.

[0088] В определенных вариантах осуществления CD3-связывающий домен

содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления VH и VL соединены линкером с образованием одноцепочечного Fv (scFv). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 42-50. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 43), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3).

[0089] В определенных вариантах осуществления CD3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23.

[0090] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен и CD3-связывающий домен соединены линкером. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 42-50. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 43), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3).

[0091] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, раскрытое в данном документе, содержит два домена. Первый домен связывается с DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи (VH), которая связывает: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1; (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, и (b) вариабельную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4; (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6. Второй домен связывается с CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит (a) VH, которая содержит: (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:18, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:20; и (b) VL, которая содержит: (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:17.

[0092] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит VH, которая содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; а (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22. В определенных предпочтительных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12; а (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:21, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22.

[0093] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту из SEQ ID NO: 23. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит два домена: (a) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту из SEQ ID NO: 23.

[0094] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14.

[0095] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, дополнительно содержит третий домен, который продлевает или увеличивает период полужизни средства на основе антитела к DLL3 в сыворотке крови. В определенных вариантах осуществления третий домен содержит два полипептида, соединенные линкером, при этом каждый пептид содержит шарнир, домен CH2 и домен CH3 из IgG человека. В определенных вариантах осуществления третий домен содержит в направлении от N- к C-концу: шарнир-CH2-CH3-линкер-шарнир-CH2-CH3. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 43), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где x представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 6). В определенных вариантах осуществления третий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 51-58.

[0096] В определенных вариантах осуществления DLL3-связывающий домен и

CD3-связывающий домен соединены первым линкером с образованием пептида, который соединен с третьим доменом вторым линкером. В определенных вариантах осуществления первый линкер представляет собой пептидный линкер, содержащий последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 42-50, а второй линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 42, 43, 45, 46, 47, 49 и 50. В некоторых вариантах осуществления первый линкер представляет собой GS-линкер, такой как Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G4S, SEQ ID NO: 42), или его полимеры, т. е. (Gly4Ser)_x, где *x* представляет собой целое число, составляющее 1 или больше (например, 2 или 3), а второй линкер содержит последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 42, 43, 45, 46, 47, 49 и 50.

[0097] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит три домена: (а) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту из SEQ ID NO: 23, а (c) третий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 51-58. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит три домена: (а) первый домен связывает DLL3 (предпочтительно DLL3 человека) и содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, (b) второй домен связывает CD3 (предпочтительно CD3 человека) и содержит аминокислоту из SEQ ID NO: 23, а (c) третий домен содержит любую из аминокислотных последовательностей, выбранную из SEQ ID NO: 51-58. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3, описанное в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 59.

[0098] Описанное в данном документе средство на основе антитела к DLL3 может быть получено посредством технологии рекомбинантной ДНК, известной из уровня техники. Например, средство на основе антитела к DLL3 может быть получено посредством способа, в котором клетку-хозяина (например, клетки яичника китайского хомячка), содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую описанное в данном документе средство на основе антитела к DLL3, культивируют в условиях, позволяющих экспрессировать средство на основе антитела к DLL3, и затем экспрессированное средство на основе антитела к DLL3 выделяют из культуры клеток. В различных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 представляет собой тарлатамаб (международные непатентованные наименования фармацевтических веществ (INN): предложенное INN: перечень 123, Информация по лекарственным средствам WHO, 34(2): 395-397 (2020)), также известный как AMG 757. Тарлатамаб представляет собой иммуноглобулин scFv-scFv-scFc, антитело к [DLL3 *Homo sapiens* (дельта-подобный лиганд 3)] и к [CD3E *Homo sapiens* (CD3-эпсилон, Leu-4)], моноклональное

одноцепочечное антитело (scFv)₂-scFc, биспецифическое; одноцепочечный IG scFv-scFv-scFc, антитело к DLL3 и к CD3E (1-982) [антитело к DLL3 scFv-VH-V-каппа (1-241) [VH (*Homo sapiens*, IGHV4-59*01 G49>C (44) (96,9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)), CDR-IMGT [8.7.12] (26-33.51-57.96-107) (1-118)-15-мерный трис(тетраглицилсерильный) линкер (119-133)-V-КАППА (*Homo sapiens*, IGKV3-20*01 (91,7%) -IGKJ2*01 Q120>C (234) (90.9%)), CDRIMGT [7.3.9] (160-166.184-186.223-231) (134-241)] -6-мерный серилтетраглицилсерильный линкер (242-247) -scFv-VH-V-лямбда антитела к CD3E (248-496) [VH (*Mus musculus*, IGHV10-1*02 (91,9%) - (IGHD) -IGHJ3*01 (86,7%)/*Homo sapiens*, IGHV3-73*01 (87,0%) -(IGHD)-IGHJ5*01 (100%)), CDR-IMGT [8.10.16] (273-280.298-307.346-361) (248-372)-15-мерный трис(тетраглицилсерильный)линкер (373-387)-V-ЛЯМБДА (*Homo sapiens*, IGLV7-43*01 (85,1%) -IGLJ3*02 (100%)), CDR-IMGT [9.3.9] (413-421.439-441.478-486) (388-496)] -4-мерный тетраглициловый линкер (497-500) - scFc (h-CH2-CH3)-(h-CH2-CH3) (501-982) [*Homo sapiens*, IGHG1*03 h-CH2-CH3, nG1m1 (шарнир 6-15 (501-510), CH2 R83>C (572), N84.4>G (577), V85>C (582) (511-620), CH3 E12 (636), M14 (638) (621-725), CHS>del) (501-725) -30-мерный гексакис(тетраглицилсерильный)линкер (726-755) -*Homo sapiens*, IGHG1*03 h-CH2-CH3, nG1m1 (шарнир 6-15 (756-765), CH2 R83>C (827), N84.4>G (832), V85>C (837) (766-875), CH3 E12 (891), M14 (893) (876-980), CHS (981-982)) (756-982)]]], негликозилированный, продуцируемый в клетках яичника китайского хомячка (CHO); иммуномодулятор, антинеопластическое средство.

3. Средства, нацеливающиеся на PD-1

[0099] Белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), также известный как CD279, SLEB2 и hSLE1, представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый на активированных Т-клетках, естественных киллерах (NK) и В-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках (DC) и моноцитах. Примечательно, что PD-1 экспрессируется при высоком уровне на опухолеспецифических Т-клетках (Han et al., *Am J Cancer Res* 10(3): 727-742 (2020)). PD-1 связывается с представителями семейства белков B7, лигандом 1 PD-1 (PD-L1; также называемым CD279 и B7-H1) и лигандом 2 PD-1 (также известным как PD-L2, CD273 и B7-DC). PD-L1 конститутивно экспрессируется на Т- и В-клетках, макрофагах и дендритных клетках, тогда как экспрессия PD-L2, как правило, ограничивается активированными DC и макрофагами (Xing et al., *Oncimmunology* 7(3): e1356144 (2017) (doi: 10.1080/2162402X.2017.1356144)). PD-1 ингибирует как адаптивные, так и врожденные иммунные ответы. Сигнальная ось PD-1/PD-L1 участвует в подавлении Т-клеточных иммунных ответов при раке. Антагонисты данного пути прошли клиническую валидацию при ряде показаний, представляющих собой солидные опухоли. Ингибиторы PD-1, ниволумаб, пембролизумаб и цемиплимаб, а также ингибиторы PD-L1, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб, нацеливаются на сигнальный путь PD-1/PD-L1, и каждый из них был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и/или Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) для лечения различных видов рака.

Дополнительные иллюстративные средства, нацеливающиеся на PD-1, включают тислелизумаб, достарлимаб, пенпулимаб, синтилимаб, торипалимаб, достарлимаб, камрелизумаб, зимберелимаб и пролголимаб. В определенных вариантах осуществления средство, нацеливающееся на PD-1, которое можно использовать в лечении, раскрытом в данном документе, представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, тислелизумаб, достарлимаб, пенпулимаб, синтилимаб, торипалимаб, достарлимаб, камрелизумаб, зимберелимаб или пролголимаб. В определенных вариантах осуществления средство, нацеливающееся на PD-1, представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, тислелизумаб или синтилимаб. В определенных вариантах осуществления средство, нацеливающееся на PD-1, представляет собой пембролизумаб.

[00100] Кроме того, дополнительные иллюстративные средства, нацеливающиеся на PD-1, включают антигенсвязывающие белки, взаимодействующие с PD-1 (например, антитела к PD-1, их антигенсвязывающие фрагменты и белковые продукты на основе антитела к PD-1), описаны в международной патентной публикации № WO 2019/140196, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В иллюстративных аспектах антигенсвязывающий белок, взаимодействующий с PD-1, связывается с PD-1 человека, который характеризуется аминокислотной последовательностью, описанной в Национальном центре биотехнологической информации (NCBI), эталонной последовательностью № NP_005009.2 или под SEQ ID NO: 60 или ее зрелой формой (например, лишенной сигнального пептида), которая представлена аминокислотами 21-288 из SEQ ID NO: 60. В иллюстративных аспектах антигенсвязывающий белок, взаимодействующий с PD-1, связывается с PD-1 яванского макака, который характеризуется аминокислотной последовательностью, описанной в NCBI, эталонной последовательностью № NP_001271065.1 или под SEQ ID NO: 61 или ее зрелой формой. В иллюстративных случаях антигенсвязывающий белок, взаимодействующий с PD-1, связывается как с PD-1 человека, так и с PD-1 яванского макака. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 32-37. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит шесть аминокислотных последовательностей CDR под SEQ ID NO: 32-37. В иллюстративных вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области (CDR) 1 тяжелой цепи (HC) под SEQ ID NO: 32, аминокислотную последовательность CDR2 HC под SEQ ID NO: 33, аминокислотную последовательность CDR3 HC под SEQ ID NO: 34, аминокислотную последовательность CDR1 легкой цепи (LC) под SEQ ID NO: 35, аминокислотную последовательность CDR2 LC под SEQ ID NO: 36 и аминокислотную последовательность CDR3 LC под SEQ ID NO: 37. В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит PD-1-связывающий домен, содержащий (а) переменную область тяжелой цепи (VH), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VH один (CDR-H1) содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:32; (ii) CDR-H2,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:34, и (b) варибельную область легкой цепи (VL), которая содержит: (i) определяющую комплементарность область VL один (CDR-L1), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 35, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37. В определенных вариантах осуществления PD-1-связывающий домен содержит VH, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и VL, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39. В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 38, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39. В определенных предпочтительных вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 40, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:41. В различных случаях антитело к PD-1 представляет собой зелувалимаб (международные непатентованные наименования фармацевтических веществ (INN): предложенное INN: перечень 124, Информация по лекарственным средствам WHO, 34(4): 929-1102 (2020)), также известный как AMG 404. Зелувалимаб представляет собой иммуноглобулин G1-каппа, антитело к [PDCD1 *Homo sapiens* (белок запрограммированной клеточной смерти 1, PD-1, PD1, CD279)], моноклональное антитело, содержащее тяжелую цепь гамма 1 (1-450) [VH (*Homo sapiens*, IGHV3-23*03 (92,8%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92,3%)), CDR-IMGT [8.8.13] (26-33.50-58.97-109) (1-120) - *Homo sapiens*, IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (217) (121-218), шарнир 1-15 (219-233), CH2 R83>C (295), N84.4>G (300), V85>C (305) (234-343), CH3 E12 (359), M14 (361) (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-214')-дисульфид с легкой цепью каппа (1'-214') [V-КАППА (*Homo sapiens*, IGKV1-12*01 (96,8%) -IGKJ4*01 (100%)), CDR-IMGT [6.3.9](27-32.50-52.89-97) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; димер (229-229":232-232")-бисдисульфид, продуцируемый клетками яичника китайского хомячка (CHO), негликозилированный иммуномодулятор, антинеопластическое средство.

3. Схема введения доз средств, нацеливающихся на DLL3 и PD-1

[00101] В данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту комбинации средств, нацеливающихся на DLL3 и PD-1. Средства, нацеливающиеся на DLL3, включают средства на основе антитела к DLL3, раскрытые в данном документе, средства, нацеливающиеся на PD-1, включают антитела к PD-1, раскрытые в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе раскрыт способ лечения DLL3-положительного рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту комбинации средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозу от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг

или от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг один раз в две недели. В различных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, зелувалимаб или тислелизумаб. В определенных вариантах осуществления DLL3-положительный рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В определенных вариантах осуществления SCLC представляет собой рецидивирующий/рефрактерный SCLC (RR SCLC) или диссеминированный патологический SCLC (ED SCLC). В определенных вариантах осуществления субъектом является человек с SCLC, например, RR SCLC или ED SCLC. В определенных вариантах осуществления у субъекта рецидивировал SCLC после по меньшей мере одного предшествующего лечения с применением препарата на основе платины.

[00102] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе приблизительно 0,3 мг, 1 мг, 3 мг, 10 мг, 25 мг или 30 мг.

[00103] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели в дозе приблизительно 3 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

[00104] Средство на основе антитела к DLL3 можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральное, внутрилегочное, интраназальное и/или внутриочаговое введение. Парентеральное введение включает внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят посредством внутривенной (IV) инфузии, такой как краткосрочная IV инфузия (примерно 60 минут) один раз в две недели.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, описанной выше, антитело к PD-1 представляет собой зелувалимаб, и антитело к PD-1 вводят в дозе 480 мг один раз в четыре недели. В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 и зелувалимаб вводят в 28-дневном цикле, и оба средства могут быть введены в день 1 цикла 1. Для снижения возможного риска возникновения эффекта первой дозы (например, синдрома высвобождения цитокинов (CRS)) AMG 757, который может обостриться при применении комбинации с антителом к PD-1 в день 1 цикла 1, антитело к PD-1 можно вводить в день 8 или день 15 цикла 1. Соответственно, в определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15 28-дневного цикла, и антитело к PD-1 вводят в день 1, день 8 или день 15 28-дневного цикла.

[00106] В определенных вариантах осуществления такого 28-дневного цикла схемы введения доз средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15, зелувалимаб вводят в день 1, день 8 или день 15 в цикле 1, а затем в день 1 или день 15, начиная с цикла 2 и после этого. В таких вариантах осуществления, если зелувалимаб вводят в день 1 или день 8 в цикле 1, то антитело вводят в день 1, начиная с цикла 2 и после этого; в качестве альтернативы, если зелувалимаб вводят в день 15 в цикле 1, то антитело вводят в день 15, начиная с цикла 2 и после этого.

[00107] Другие известные антитела к PD-1 (например, пембролизумаб и ниволумаб) также можно использовать в комбинации со средством на основе антитела к DLL3 в способах, раскрытых в данном документе. При использовании в комбинации доза и схема введения этих других антител к PD-1 такие же, как одобренные регулирующими органами (например, FDA). Например, как описано в примере 1, средство на основе антитела к DLL3 применяли в комбинации с пембролизумабом в клиническом исследовании у пациентов с SCLC, где пембролизумаб вводили в дозе 200 мг один раз в три недели. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, описанной выше, антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб, и антитело к PD-1 вводят в дозе 200 мг один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, описанной выше, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, и антитело к PD-1 вводят в дозе 240 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе, описанной выше, антитело к PD-1 представляет собой тислелизумаб, и антитело к PD-1 вводят в дозе 200 мг один раз в три недели.

[00108] В вариантах осуществления, где средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели, и антитело к PD-1 вводят один раз в три недели, введение антитела к PD-1 можно начинать в день 15 в цикле 1 для сведения к минимуму возможного риска возникновения эффекта первой дозы (например, CRS). Соответственно, в определенных вариантах осуществления первый цикл, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3 и антитело к PD-1, представляет собой 28-дневный цикл, средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15, и антитело к PD-1 вводят в день 15, после этого средство на основе антитела к DLL3 вводят один раз в две недели, и антитело к PD-1 вводят один раз в три недели.

[00109] Антитело к PD-1 можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральный. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят посредством внутривенной IV инфузии один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели в зависимости от антитела.

[00110] Используемые в данном документе термины "комбинированная терапия" или "в комбинации с" означают применение одного способа лечения (например, средства на основе антитела к DLL3) в дополнение к другому способу лечения (например, антителу к PD-1). Таким образом, "комбинированная терапия" или "в комбинации с" относится к

применению одного способа лечения до, во время или после применения другого способа лечения у индивидуума (например, у человека, имеющего SCLC). Однако комбинированная терапия не включает ситуации, когда между окончанием применения одного способа лечения и началом применения другого способа лечения прошло 28 или более дней.

3.1 Введение доз с поэтапным увеличением

[00111] Вследствие механизма его действия после начальной инфузии AMG 757 субъекты могут подвергаться повышенному риску возникновения эффектов первой дозы (например, CRS), которые могут обостряться при применении комбинации с антителом к PD-1. Для снижения риска можно использовать схемы введения доз с поэтапным увеличением. Например, если субъект испытывает эффект первой дозы (например, CRS), можно определить и использовать подходящую первую дозу, не превышающую дозу, при которой наблюдается явление CRS. Также можно определить одну или несколько доз с поэтапным увеличением и применять их до тех пор, пока не будет достигнута целевая доза. Эти дозы и графики введения доз могут основываться на новых данных по фармакокинетике и безопасности, а также информации, доступной для AMG 757.

[00112] Иллюстративные графики введения доз с поэтапным увеличением для средств на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757) в 28-суточном цикле представлены в приведенной ниже таблице (только цикл 1), при этом средство на основе антитела к DLL3 вводят раз в две недели после этого.

[00113] Таблица 1. Иллюстративные графики введения доз с одноэтапным и многоэтапным увеличением (только цикл 1)

Средство на основе антитела к DLL3 (AMG 757)	День 1	День 4	День 8	День 15*
Одноэтапное	Доза первого этапа	N/A	Доза с поэтапным увеличением (равна целевой дозе)	Целевая доза
Двухэтапное (Вариант 1)	Доза первого этапа	Доза с поэтапным увеличением**	Доза с поэтапным увеличением (равна целевой дозе)	Целевая доза
Двухэтапное (Вариант 2)	Доза первого этапа	N/A	Доза с поэтапным увеличением	Доза с поэтапным увеличением

				(равна целевой дозе)
Трехэтапное	Доза первого этапа	Доза с поэтапным увеличением	Доза с поэтапным увеличением**	Доза с поэтапным увеличением (равна целевой дозе)

*: AMG 757 вводят в той же дозе, что и в день 15, один раз в 2 недели после этого.

** : на основании новых данных по фармакокинетике, фармакодинамике и безопасности, полученных в текущем исследовании, а также в продолжающемся исследовании FHN (20160323), доза с поэтапным увеличением в день 4 при введении доз с двухэтапным увеличением (вариант 1) или доза с поэтапным увеличением в день 8 при введении доз с трехэтапным увеличением может быть равна целевой дозе.

[00114] Соответственно, в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком поэтапного увеличения дозы, такого как графики, указанные в таблице 1 выше. Антитело к PD-1 может представлять собой ниволумаб, пембролизумаб, зелувалимаб или тислелизумаб. Например, антитело к PD-1 представляет собой зелувалимаб и его вводят в дозе 480 мг один раз в четыре недели в различных вариантах осуществления, где в отношении AMG 757 применяется схема введения доз с поэтапным увеличением.

[00115] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком введения доз с одноэтапным увеличением. В таких вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ лечения DLL3-положительного рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-дневном цикле согласно следующему графику: а) первая доза приблизительно 0,3 или 1 мг в день 1 цикла 1, б) вторая доза в день 8 цикла 1, с) третья доза в день 15 цикла 1, и d) одна или несколько последующих доз, начиная с дня 1 цикла 2, и один раз в две недели после этого, где вторая, третья и последующие дозы являются одинаковыми, каждая составляет от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг и выше, чем первая доза. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой зелувалимаб и его вводят в дозе приблизительно 480 мг один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или тислелизумаб, вводимые в дозе/по схеме введения, одобренной регулирующим органом.

[00116] В определенных вариантах осуществления, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком введения доз с одноэтапным

увеличением, первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет приблизительно 0,3 мг или 1 мг, каждая из второй, третьей и последующих доз составляет от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг. В определенных вариантах осуществления первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет приблизительно 0,3 мг, каждая из второй, третьей и последующих доз составляет приблизительно 1 мг, 3 мг, 10 мг, 25 мг или 30 мг. В определенных вариантах осуществления первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет приблизительно 1 мг, каждая из второй, третьей и последующих доз составляет приблизительно 3 мг, 10 мг, 25 мг или 30 мг.

[00117] В определенных вариантах осуществления, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком введения доз с одноэтапным увеличением, первая доза средства на основе антитела к DLL3 составляет приблизительно 0,3 мг или 1 мг, каждая из второй, третьей и последующих доз составляет от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг. В определенных вариантах осуществления первая доза составляет приблизительно 0,3 мг, каждая из второй, третьей и последующих доз составляет приблизительно 1 мг, 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг. В определенных вариантах осуществления первая доза составляет приблизительно 1 мг, каждая из второй, третьей и последующих доз составляет приблизительно 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

[00118] В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой зелувалимаб и его вводят в день 1, день 8 или день 15 в цикле 1, а затем в день 1 или день 15, начиная с цикла 2 и после этого. Если антитело к PD-1 вводят в день 1 или день 8 в цикле 1, то антитело вводят в день 1, начиная с цикла 2 и после этого. В качестве альтернативы, если зелувалимаб вводят в день 15 в цикле 1, то антитело вводят в день 15 в цикле 2 и после этого.

[00119] В определенных вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком введения доз с двухэтапным увеличением. Таким образом, в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-дневном цикле в соответствии с графиком I или графиком II, приведенными ниже, антитело к PD-1 вводят в дозе 480 мг один раз в четыре недели, и где

в графике I: а) первая доза (доза первого этапа) составляет 0,3 мг или 1 мг в день 1 цикла 1, б) вторая доза (доза с поэтапным увеличением) в день 4 цикла 1, с) третья доза (доза с поэтапным увеличением, равная целевой дозе) в день 8 цикла 1, d) четвертая доза (целевая доза) в день 15 цикла 1 и е) одна или несколько последующих доз (целевая доза), начиная со дня 1 цикла 2 и один раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает

первую дозу, а третья, четвертая и последующие дозы являются одинаковыми, каждая составляет от приблизительно 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг и выше, чем вторая доза, или

в графике II: а) первая доза (доза первого этапа) составляет 0,3 мг или 1 мг в день 1 цикла 1, б) вторая доза (доза с поэтапным увеличением) в день 8 цикла 1, с) третья доза (доза с поэтапным увеличением, равная целевой дозе) в день 15 цикла 1 и с) одна или несколько последующих доз (целевая доза), начиная со дня 1 цикла 2 и один раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, и третья доза и последующие дозы являются одинаковыми, каждая составляет от приблизительно 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг и выше, чем вторая доза.

[00120] В определенных вариантах осуществления, если данные по фармакокинетике и безопасности считаются удовлетворительными, то доза с поэтапным увеличением в день 4 цикла 1 по графику I, описанному выше, может быть выше целевой дозы или равна ей. Однако ни одна доза с поэтапным увеличением или целевая доза не превышает количество, составляющее 100 мг. Считается, что такие графики введения доз полезны, поскольку они могут привести к улучшенной PD активности (например, способствовать быстрому достижению требуемых уровней AMG 757 в сыворотке крови).

[00121] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в соответствии с графиком введения доз с трехэтапным увеличением. В таких вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения DLL3-положительного рака, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1, где указанное средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-дневном цикле в соответствии со следующим графиком: а) первая доза (доза первого этапа) составляет приблизительно 0,3 мг или 1 мг в день 1 цикла 1, б) вторая доза (доза с поэтапным увеличением) в день 4 цикла 1, с) третья доза (доза с поэтапным увеличением) в день 8 цикла 1, d) четвертая доза (доза с поэтапным увеличением, равная целевой дозе) в день 15 цикла 1 и е) одна или несколько последующих доз (целевая доза), начиная со дня 1 цикла 2 и один раз в две недели после этого, и где вторая доза превышает первую дозу, третья доза превышает вторую дозу, а четвертая доза и последующие дозы являются одинаковыми, каждая составляет от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг и выше, чем третья доза, и где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, зелувалимаб или тислелизумаб, вводимые в дозе и по графику, которые описаны ниже. В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой зелувалимаб и его вводят в дозе приблизительно 480 мг один раз в четыре недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб и его вводят в дозе 200 мг один раз в три недели.

[00122] В определенных вариантах осуществления, если данные по

фармакокинетики и безопасности считаются удовлетворительными, то доза с поэтапным увеличением в день 8 цикла 1 трехступенчатой схемы введения доз, описанной выше, может быть равна целевой дозе. Считается, что такие графики введения доз полезны, поскольку помогают быстро достичь требуемых уровней AMG 757 в сыворотке крови.

[00123] Средство на основе антитела к DLL3 и антитело к PD-1 можно вводить любым подходящим способом, включая парентеральное, внутривенное, интраназальное и/или внутриочаговое введение. Парентеральное введение включает внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к DLL3 вводят путем IV инфузии и антитело к PD-1 вводят путем IV инфузии.

[00124] В определенных вариантах осуществления DLL3-положительный рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В определенных вариантах осуществления SCLC представляет собой рецидивирующий/рефрактерный SCLC (RR SCLC) или диссеминированный патологический SCLC (ED SCLC). В определенных вариантах осуществления субъектом является человек, у которого имеется SCLC, например, RR SCLC или ED SCLC, в определенных вариантах осуществления у субъекта SCLC рецидивировал после по меньшей мере одной предшествующей химиотерапии с применением препарата на основе платины.

3.2. Дополнительные терапевтические средства

[00125] В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, дополнительно включают применение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств для предотвращения, снижения или смягчения риска возникновения нежелательных эффектов, ассоциированных с введением средства на основе антитела к DLL3 и антитела к PD-1. Основным нежелательным эффектом, ассоциированным с применением средства на основе антитела к DLL3, является CRS. Одно или несколько дополнительных терапевтических средств, пригодных для предотвращения, снижения или смягчения риска возникновения CRS, включают кортикостероиды (например, дексаметазон), жидкость (например, физиологический раствор), этанерцепт (например, энбрел) и антитело к IL-6 (например, тоцилизумаб или силтуксимаб). Дексаметазон можно вводить посредством IV введения до введения всех доз AMG 757 в цикле 1, включая все дозы с поэтапным увеличением, физиологический раствор (например, 1 литр) можно вводить IV после введения всех доз AMG 757 в цикле 1 и антитело к IL6 (тоцилизумаб или силтуксимаб) можно вводить при необходимости (например, если пациент не отвечает на IV введение жидкости). Иллюстративная доза дексаметазона составляет 8 мг/введение (максимум 24 мг/сутки). Иллюстративная доза тоцилизумаба составляет 8 мг/кг (не более 800 мг). Симптомы CRS включают лихорадку, тошноту, утомляемость, головную боль, миалгии, недомогание, и также можно применять терапевтические средства, пригодные для лечения таких симптомов (например, парацетамол/ацетаминофен при лихорадке).

[00126] Нежелательные явления после введения антитела к PD-1 могут включать

иммунные нежелательные реакции, которые могут возникать вскоре после введения первой дозы или через несколько месяцев после введения последней дозы лечения. Нежелательные реакции, связанные с иммунной системой, ассоциированные с антителом к PD-1, включают пневмонит, колит/диарею, иммуноопосредованный гепатит, недостаточность коры надпочечников, нефрит и нарушение функции почек, энцефалопатию, сыпь на коже, гипотиреоз, гипертиреоз и сахарный диабет. Одно или несколько дополнительных терапевтических средств, пригодных для предотвращения, снижения или смягчения риска возникновения таких нежелательных реакций, связанных с иммунной системой (например, одного или нескольких из пневмонита, колита/диареи, иммуноопосредованного гепатита, недостаточности коры надпочечников, нефрита и нарушения функции почек, энцефалопатии, сыпи на коже, гипотиреоза, гипертиреоза и сахарного диабета), включают кортикостероиды (например, преднизон, гидрокортизон и дексаметазон), инсулинотерапию (при сахарном диабете), добавку в виде гормонов щитовидной железы (при гипотиреозе) и β -блокатор (например, атенолол, пропранолол при гипертиреозе).

[00127] Таким образом, в определенных вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, дополнительно включают введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, выбранных из кортикостероида (например, преднизона, гидрокортизона и дексаметазона), жидкости (физиологического раствора), антитела к IL-6 (например, тоцилизумаба или силтуксимаба), инсулинотерапии, добавки в виде гормонов щитовидной железы и β -блокатора (например, атенолола, пропранолола). В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, выбранных из кортикостероида (например, дексаметазона), жидкости (физиологического раствора) и тоцилизумаба или силтуксимаба. В определенных вариантах осуществления одно или несколько из кортикостероида, жидкости и антитела к IL-6 (например, тоцилизумаба или силтуксимаба) вводят в цикле 1, в котором вводят AMG 757.

[00128] В определенных вариантах осуществления любого из способов, где вводят одно или несколько дополнительных терапевтических средств, субъектом является человек.

4. Готовое изделие

[00129] В данном документе раскрыты готовые изделия, содержащие: (a) контейнер, содержащий средство на основе антитела к DLL3, и (b) листок-вкладыш с инструкциями по лечению DLL3-положительного рака (или лечению SCLC) у субъекта путем введения средства на основе антитела к DLL3 (например, AMG 757) в комбинации с антителом к PD-1 (например, пембролизумабом или AMG 404), где в инструкциях указано, что средство на основе антитела к DLL3 вводят субъекту в дозе от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг или от приблизительно 3 мг до приблизительно 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе) один раз в две недели, например, в день 1 и день 15 28-дневного цикла. В определенных

вариантах осуществления готовое изделие дополнительно содержит контейнер, содержащий антитело к PD-1.

[00130] В инструкции также может быть указано, что средство на основе антитела к DLL3 вводят в 28-дневном цикле в соответствии со следующим графиком: а) первая доза 0,3 или 1 мг в день 1 цикла 1, б) вторая доза в день 8 цикла 1, с) третья доза в день 15 цикла 1 и d) одна или несколько последующих доз, начиная с 1 дня цикла 2 и один раз в две недели после этого, при этом вторая, третья и последующие дозы являются одинаковыми, каждая составляет от 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг (или любой из диапазонов доз, раскрытых в данном документе) и не превышает первую дозу.

[00131] В инструкциях также может быть указано, что антитело к PD-1 вводят в день 1, день 8 или день 15 28-дневного цикла, например, антитело к PD-1 вводят в день 1, день 8 или день 15 в цикле 1, затем в день 1 или день 15, начиная с цикла 2 и после этого. В инструкциях также может быть указано, что если антитело к PD-1 вводят в день 1 или день 8 в цикле 1, то его вводят в день 1, начиная в цикле и после этого; в качестве альтернативы, если антитело к PD-1 вводят в день 15 в цикле 1, то его вводят в день 15, начиная в цикле и после этого.

[00132] В инструкциях может быть дополнительно указано, что субъекту вводят одно или несколько терапевтических средств в дополнение к средству на основе антитела к DLL3 и антителу к PD-1. Одно или несколько терапевтических средств могут быть выбраны из кортикостероида (например, такого как дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон), физиологического раствора, этанерцепта и антитела к IL6 (тоцилизумаба или силтуксимаба). В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что одно или несколько из дексаметазона, физиологического раствора и антитела к IL6 (тоцилизумаба или силтуксимаба) вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3. В определенных вариантах осуществления в инструкции указано, что дексаметазон дополнительно вводят в первом цикле, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3 (например, посредством IV введения до введения доз средства на основе антитела к DLL3 в цикле 1).

[00133] 5. *Субъекты*

[00134] В различных случаях в раскрытых в настоящем документе способах субъектом является субъект-человек. В иллюстративных случаях у субъекта-человека имеется мелкоклеточный рак легкого (SCLC), необязательно гистологически или цитологически подтвержденный SCLC. В различных аспектах человеком является мужчина или женщина и/или в возрасте 18 лет или больше с SCLC. В иллюстративных аспектах субъекта-человека лечили посредством химиотерапии с применением препарата на основе платины. В иллюстративных аспектах у субъекта-человека имеется RR SCLC, необязательно который прогрессировал или рецидивировал после по меньшей мере одной химиотерапии с применением препарата на основе платины. В иллюстративных случаях субъект-человек характеризуется показателем общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющим 0-1 (Oken et al., Am J Clin

Oncol 5: 649-655 (1982). В различных аспектах у субъекта-человека имеются один или несколько метастазов в головном мозге, которые подвергались лечению. В различных аспектах химиотерапия с применением препарата на основе платины включает карбоплатин или цисплатин, платину-этопозид или платину-иринотекан.

[00135] **6. Рак**

[00136] В различных аспектах рак, лечение которого осуществляется раскрытыми в данном документе способами, представляет собой DLL3-положительный рак. В различных случаях рак, лечение которого осуществляется способами, раскрытыми в настоящем документе, представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В иллюстративных аспектах SCLC представляет собой гистологически или цитологически подтвержденный SCLC. При необходимости SCLC можно измерить посредством модифицированных критериев ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1, где измеримые очаги включают (а) узловые очаги с четкими границами, которые можно точно и серийно измерить в одном измерении в аксиальной плоскости (наибольший диаметр ≥ 10 мм, измеренный посредством магнитно-резонансной визуализации/компьютерной томографии (МРТ/КТ) с толщиной среза при сканировании ≤ 5 мм), и/или (б) узловые очаги с наибольшим диаметром, перпендикулярным длинной оси (короткой оси), составляющим ≥ 15 мм при МРТ/КТ, и/или исключить простые кисты, плевральный/перикардальный выпот и асцит.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1. БЕЗОПАСНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ, РК И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ AMG 757 В КОМБИНАЦИИ С ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ У СУБЪЕКТОВ С SCLC.

[00137] Клиническое исследование проводили с использованием AMG 757 в комбинации с пембролизумабом у субъектов с SCLC. Первичными целями исследования являются оценка безопасности и переносимости AMG 757 при введении в комбинации с пембролизумабом, а также определение максимальной переносимой дозы (MTD) или рекомендуемой дозы AMG 757 в фазе 2 (RP2D) в комбинации с пембролизумабом. Вторичными целями исследования являются определение характеристик РК AMG 757 при введении в комбинации с пембролизумабом и предварительная оценка противоопухолевой активности AMG 757 в комбинации с пембролизумабом.

[00138] Основные критерии отбора обобщены в таблице ниже.

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
Мужчина или женщина возрастом ≥ 18 лет с гистологически или цитологически подтвержденным мелкоклеточным раком легкого (SCLC)	Наличие в анамнезе других злокачественных новообразований в течение последних 2 лет до введения первой дозы AMG 757 с исключениями
RR SCLC, который прогрессировал или рецидивировал после по меньшей мере	Значительное хирургическое вмешательство в течение 28 дней после

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
одной химиотерапии с применением препарата на основе платины	введения первой дозы AMG 757
Показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющий 0-2	Предшествующая противораковая терапия: должно пройти по меньшей мере 28 дней между любой предшествующей противораковой терапией и введением первой дозы AMG 757
Субъекты с подвергавшимися лечению метастазами в головной мозг пригодны для участия при условии, что они соответствуют определенным критериям	
Приемлемое состояние функций внутренних органов, как определено в протоколе	

[00139] Начальная доза AMG 757 составляла 0,1 мг IV один раз в две недели. Дозу AMG 757 нужно было увеличивать следующим образом: 0,1 мг, 0,3 мг, 1 мг, 3 мг, 10 мг, 30 мг и 100 мг IV один раз в две недели. Доза пембролизумаба была фиксированной при 200 мг IV один раз в 3 недели. Первую дозу пембролизумаба вводили в день 15 цикла 1.

[00140] По состоянию на апрель 2022 года 8 субъектов лечили комбинацией AMG 757 и пембролизумаба. Субъектам вводили пембролизумаб в дозе 200 мг IV один раз в 3 недели и либо 0,1 мг (N=5), либо 0,3 мг (N=3) AMG 757 IV один раз в 2 недели. Среди 8 субъектов 3 субъекта достигли стабильного заболевания как лучшего общего ответа, что привело к объективной частоте ответа, составляющей 0%, и частоте контроля заболевания, составляющей 37,5%. Один субъект из исследования продолжил лечение через 22 месяца после введения первой дозы AMG 757 в июне 2020 года с ответом в виде стабильного заболевания.

[00141] Все субъекты испытали по меньшей мере одно нежелательное явление, возникающее в ходе лечения, наиболее частым из которых была утомляемость, она наблюдалась у 5/8 (62,5%). Один субъект (0,3 мг AMG 757) испытал нежелательное явление, связанное с лечением, представляющее интерес (CRS \geq 3 степени). Ни у одного субъекта не наблюдалось нежелательного явления(явлений), возникающего в ходе лечения, которое привело к прекращению лечения. В случае комбинации при дозах, исследованных на субъектах, не было зарегистрировано фатальных нежелательных явлений.

ПРИМЕР 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ AMG 757 В КОМБИНАЦИИ С AMG 404 У СУБЪЕКТОВ С SCLC

[00142] **Цели и конечные точки**

[00143] Цели и конечные точки данного исследования (исследование 20200439) обобщены в таблице ниже.

Цели	Конечные точки
Первичные	
Оценить безопасность, переносимость и рекомендуемую целевую дозу AMG 757 в фазе 2 в комбинации с AMG 404	Дозолимитирующая токсичность (DLT), нежелательные явления, возникающие в ходе лечения и связанные с лечением, изменения основных показателей жизненно-важных функций, электрокардиограммы (ЭКГ) и клинические лабораторные анализы
Вторичные	
Оценить противоопухолевую активность AMG 757 в комбинации с AMG 404	Объективный ответ (OR) согласно модифицированным критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1, продолжительность ответа (DOR), частота контроля заболевания (DCR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS).
Охарактеризовать фармакокинетику (ПК) AMG 757 в комбинации с AMG 404	Параметры ПК, включая без ограничения максимальную концентрацию в сыворотке крови (C _{max}), минимальную концентрацию в сыворотке крови (C _{min}) и площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) в течение интервала введения доз
Исследовательские	
Оценить уровень белка, нуклеиновой кислоты и клеточных биомаркеров в крови до и после лечения	Изменения уровня белка, нуклеиновой кислоты и клеточных биомаркеров в крови
Оценить взаимосвязь исходной экспрессии целевого белка в опухолевой ткани, характеристик микроокружения опухоли и клинической пользы	Экспрессия белков клеточной поверхности (например, DLL3, PD-L1) и состояние лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, в опухолевой ткани на исходном уровне

Оценить иммуногенность AMG 757 и AMG 404	Частота образования антител к AMG 757 и антител к AMG 404
--	---

Дизайн исследования

[00144] Исследование 20200439 представляет собой многоцентровое открытое исследование фазы 1b, направленное на оценку безопасности, переносимости, PK, PD и эффективности AMG 757 в комбинации с AMG 404 у субъектов с SCLC. Исследование состоит из исследования доз (часть 1) и расширения когорты, получающей определенную дозу (часть 2).

[00145] В части исследования, представляющей собой исследование доз, определяют рекомендованную целевую дозу AMG 757 в фазе 2 в комбинации с AMG 404 с использованием дизайна с модифицированным интервалом вероятности токсичности (mTPI-2). Комбинацию RP2D можно идентифицировать на основании новых данных по безопасности, эффективности и фармакодинамических данных до достижения MTD.

[00146] AMG 404 вводят в виде кратковременной IV инфузии (30 минут) в дозе 480 мг один раз в 28 дней (± 3 дня) на протяжении всего исследования. Начальная доза AMG 757 на 1 уровень дозы ниже рекомендованной целевой дозы в фазе 2, определенной в продолжающемся исследовании F1H (исследование 20160323). Планируемые уровни доз в исследовании 20160323 составляют 0,003 мг, 0,01 мг, 0,03 мг, 0,1 мг, 0,3 мг, 1 мг, 3 мг, 10 мг, 30 мг и 100 мг. Наибольшая планируемая целевая доза AMG 757 в данном комбинированном исследовании не превышает 100 мг.

[00147] Для снижения риска возникновения CRS и потенциальной оптимизации PD активности AMG 757 в рамках начального графика введения доз применяется подход с введением доз с поэтапным увеличением. На основании рекомендованной целевой дозы в фазе 2 и ассоциированного с ней графика введения доз, выбранного в исследовании 20160323, используется один из следующих графиков введения доз с поэтапным увеличением: с одноэтапным увеличением, с двухэтапным увеличением (вариант 1 или вариант 2) или с трехэтапным увеличением. AMG 404 вводят в дозе 480 мг, начиная в день 1 цикла 1. На основании новых данных по безопасности график введения доз можно корректировать, чтобы обеспечить первоначальное введение AMG 404 в день 8 цикла 1 или в день 15 цикла 1. В зависимости от того, в какой день вводят AMG 404 в цикле 1, начиная с цикла 2 AMG 404 вводят один раз в 4 недели, начиная с дня 1 цикла 2 или дня 15 цикла 2 (следует отметить, что если AMG 404 первоначально вводят в день 8 цикла 1, то между дозой в день 8 цикла 1 и день 1 цикла 2 интервал составляет 21 день).

[00148] Часть 1 может включать один или несколько из следующих планируемых уровней дозы AMG 757 в комбинации с фиксированной дозой AMG 404 (см. фигуру 1).

Уровень 1 в когорте, получающей определенную дозу: AMG 757 в дозе на 1 уровень ниже рекомендованной целевой дозы в фазе 2, вводимый IV Q2W (с введением доз с поэтапным увеличением) в комбинации с AMG 404 при 480 мг IV один раз в 4 недели (Q4W), начиная с дня 1 цикла 1.

Уровень 2 в когорте, получающей определенную дозу: AMG 757 в

рекомендованной целевой дозе в фазе 2, вводимый IV Q2W (с введением доз с поэтапным увеличением) в комбинации с AMG 404 при 480 мг IV Q4W, начиная с дня 1 цикла 1.

Уровень -1 в когорте, получающей определенную дозу: AMG 757 в дозе на 1 уровень ниже рекомендованной целевой дозы в фазе 2, вводимый IV Q2W (с введением доз с поэтапным увеличением) в комбинации с AMG 404 при 480 мг IV Q4W (в случае плохой переносимости уровня 1 в когорте, получающей определенную дозу), начиная с дня 8 цикла 1.

Уровень -2 в когорте, получающей определенную дозу: AMG 757 в дозе на 1 уровень ниже рекомендованной целевой дозы в фазе 2, вводимый IV Q2W (с введением доз с поэтапным увеличением) в комбинации с AMG 404 при 480 мг IV Q4W (в случае плохой переносимости уровня -1 в когорте, получающей определенную дозу), начиная с дня 15 цикла 1.

Уровень -3 в когорте, получающей определенную дозу: AMG 757 в дозе на 2 уровня ниже рекомендованной целевой дозы в фазе 2, вводимый IV Q2W (с введением доз с поэтапным увеличением) в комбинации с AMG 404 при 480 мг IV Q4W (в случае плохой переносимости уровня -2 в когорте, получающей определенную дозу), начиная с дня 15 цикла 1.

[00149] На основании новых данных по PK, PD и безопасности можно исследовать альтернативные (промежуточные) уровни доз в когортах, получающих определенную дозу, включая корректировку дозы AMG 757 до корректировки дня введения AMG 404 в цикле 1 в рамках рекомендаций по деэскалации в соответствии с DLRM, или альтернативный график(графики) введения доз, включая дополнительные стратегии введения доз AMG 757 с поэтапным увеличением.

[00150] Рекомендации по эскалации/деэскалации дозы основаны на модели mTPI-2 (Guo et al, 2017) с целевой вероятностью токсичности 30%, интервалом эквивалентной токсичности (25%, 33%) и вероятностью передозировки 95%. Бета (1, 1) используют в качестве предварительного распределения.

[00151] **Введение доз с поэтапным увеличением:** у субъектов может быть повышен риск возникновения синдрома высвобождения цитокинов в начале лечения с помощью AMG 757. Считается, что оптимальная рекомендуемая целевая доза в фазе 2 может потребовать модификации подхода с введением доз с поэтапным увеличением. Кроме того, для оптимизации PD активности AMG 757 и AMG 404 могут потребоваться модификации подхода с введением доз с поэтапным увеличением.

[00152] Ниже обобщенно представлены графики введения доз с поэтапным увеличением. График введения доз можно адаптировать с включением 1 или нескольких из следующих мер согласно рекомендациям DLRT, исходя из новых данных по безопасности и PD.

Введение доз с одноэтапным увеличением включает дозу первого этапа в день 1, а затем дозу с поэтапным увеличением в день 8 (равна целевой дозе) и целевую дозу в день 15, затем Q2W.

Введение доз с двухэтапным увеличением (вариант 1) включает дозу первого этапа в день 1, а затем дозу с поэтапным увеличением в день 4, дозу с поэтапным увеличением в день 8 (равна целевой дозе) и целевую дозу в день 15, затем Q2W.

Введение доз с двухэтапным увеличением (вариант 2) включает дозу первого этапа в день 1, а затем дозу с поэтапным увеличением в день 8, дозу с поэтапным увеличением в день 15 (равна целевой дозе) и целевую дозу в C2D1, затем Q2W.

Введение доз с трехэтапным увеличением включает дозу первого этапа в день 1, а затем дозу с поэтапным увеличением в день 4, дозу с поэтапным увеличением в день 8, дозу с поэтапным увеличением в день 15 (равна целевой дозе) и целевую дозу в C2D1, затем Q2W.

[00153] Если данные по PK, PD и безопасности считаются удовлетворительными, то доза с поэтапным увеличением в день 4 цикла 1 согласно варианту 1, описанному выше, может быть выше целевой дозы или равна ей. Однако ни одна доза с поэтапным увеличением или целевая доза не превышает количество, составляющее 100 мг.

[00154] Часть 2 (расширение когорты, принимающей определенную дозу). После завершения части 1 исследования начинается включение участников в часть 2 для подтверждения безопасности и переносимости выбранной дозы и дополнительной оценки эффективности AMG 757 в комбинации с AMG 404.

[00155] В таблице 2 обобщены критерии отбора в 20200439

Таблица 2. Основные критерии отбора

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
Мужчина или женщина в возрасте ≥ 18 лет с гистологически или цитологически подтвержденным SCLC, который прогрессировал или рецидивировал после по меньшей мере 1 схемы лечения с применением препарата на основе платины	Другие медицинские состояния: в том числе другое злокачественное новообразование в анамнезе за последние 2 года с исключениями, другие заболевания: в том числе другое злокачественное новообразование в анамнезе за последние 2 года с исключениями, значительное хирургическое вмешательство в течение 28 дней после введения первой дозы AMG 757, не подвергавшиеся лечению или симптоматические метастазы в головной мозг и лептоменингеальное заболевание, участники, у которых наблюдался рецидивирующий пневмонит 2 степени тяжести или тяжелые или угрожающие

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
	<p>жизни иммуноопосредованные нежелательные явления или реакции, связанные с инфузией, включая те, которые приводят к окончательному прекращению участия в исследовании при лечении иммуноонкологическими средствами, любой колит, затрагивающий иммунную систему, в анамнезе. Инфекционный колит допускается, если имеются данные об адекватном лечении и клиническом выздоровлении, и с момента постановки диагноза колита прошло по меньшей мере 3 месяца, участники с признаками интерстициального заболевания легких или активного неинфекционного пневмонита, имеющие диагноз иммунодефицита или получающие системную стероидную терапию или любую другую форму иммуносупрессивной терапии в течение 7 дней до введения первой дозы AMG 757, трансплантация солидного органа в анамнезе, гипофизит или дисфункция гипофиза в анамнезе, активное аутоиммунное заболевание, которое требовало системного лечения (за исключением заместительной терапии) в течение последних 2 лет, или любые другие заболевания, требующие иммуносупрессивной терапии во время участия в исследовании. Допускаются участники с диабетом I типа, витилиго, псориазом, гипо- или гипертиреозидным заболеванием, не требующим</p>

Основные критерии включения	Основные критерии исключения
Субъекты с заболеванием, поддающимся измерению согласно модифицированным критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1	иммуносупрессивного лечения
Показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющий 0-1	<p>Предыдущая/сопутствующая терапия, как определено в протоколе: включая терапию антителом к PD1 или к PDL1, между любой предшествующей противораковой терапией и введением первой дозы AMG 757 должно пройти по меньшей мере 28 дней.</p> <p>Исключение: участники, которые ранее получали химиотерапию, должны были завершить ее за по меньшей мере 14 дней до введения первой дозы AMG 757, и все связанные с лечением токсические эффекты должны были разрешиться до степени ≤ 1.</p> <p>Участники, которые ранее получали паллиативную лучевую терапию, должны были завершить ее за по меньшей мере 7 дней до введения первой дозы AMG 757</p>
Субъекты с подвергавшимися лечению метастазами в головной мозг пригодны для участия при условии, что они соответствуют определенным критериям	Опыт предшествующих/текущих клинических исследований, как определено в протоколе
Приемлемое состояние функций внутренних органов, как определено в протоколе	

[00156] По состоянию на апрель 2022 года в данном исследовании 5 субъектов лечили с помощью 10 мг AMG 757 Q2W с 1-этапным увеличением дозы и с помощью 480 мг AMG 404 Q4W. Два субъекта демонстрировали неподтвержденный частичный ответ, один прошел 6 циклов лечения, а другой прошел 2 цикла лечения. Остальные субъекты

находились в цикле 1 лечения. Ни у одного субъекта не наблюдалось нежелательных явлений, возникающих во время лечения, выше 2 степени. У одного субъекта наблюдалось явление 5 степени, которое было вызвано основным заболеванием и не было связано с лечением. Ни у одного субъекта не наблюдалось нежелательного явления(явлений), возникающего в ходе лечения, которое привело к прекращению лечения.

[00157] Данное описание понимается наиболее полно в свете принципов, предусмотренных в ссылках, цитируемых в пределах данного описания. Варианты осуществления в пределах настоящего описания обеспечивают иллюстрацию вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение охватывает множество других вариантов осуществления. Все публикации, патенты и последовательности, цитируемые в настоящем изобретении, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В тех случаях, когда включенный посредством ссылки материал противоречит или не согласуется с данным описанием, описание заменяет собой любой такой материал. Цитирование любых ссылок в данном документе не должно рассматриваться как подтверждение того, что такие ссылки являются предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

[00158] Специалистам в данной области техники будут понятны или они будут способны определить посредством проведения только обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются приведенными ниже вариантами осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

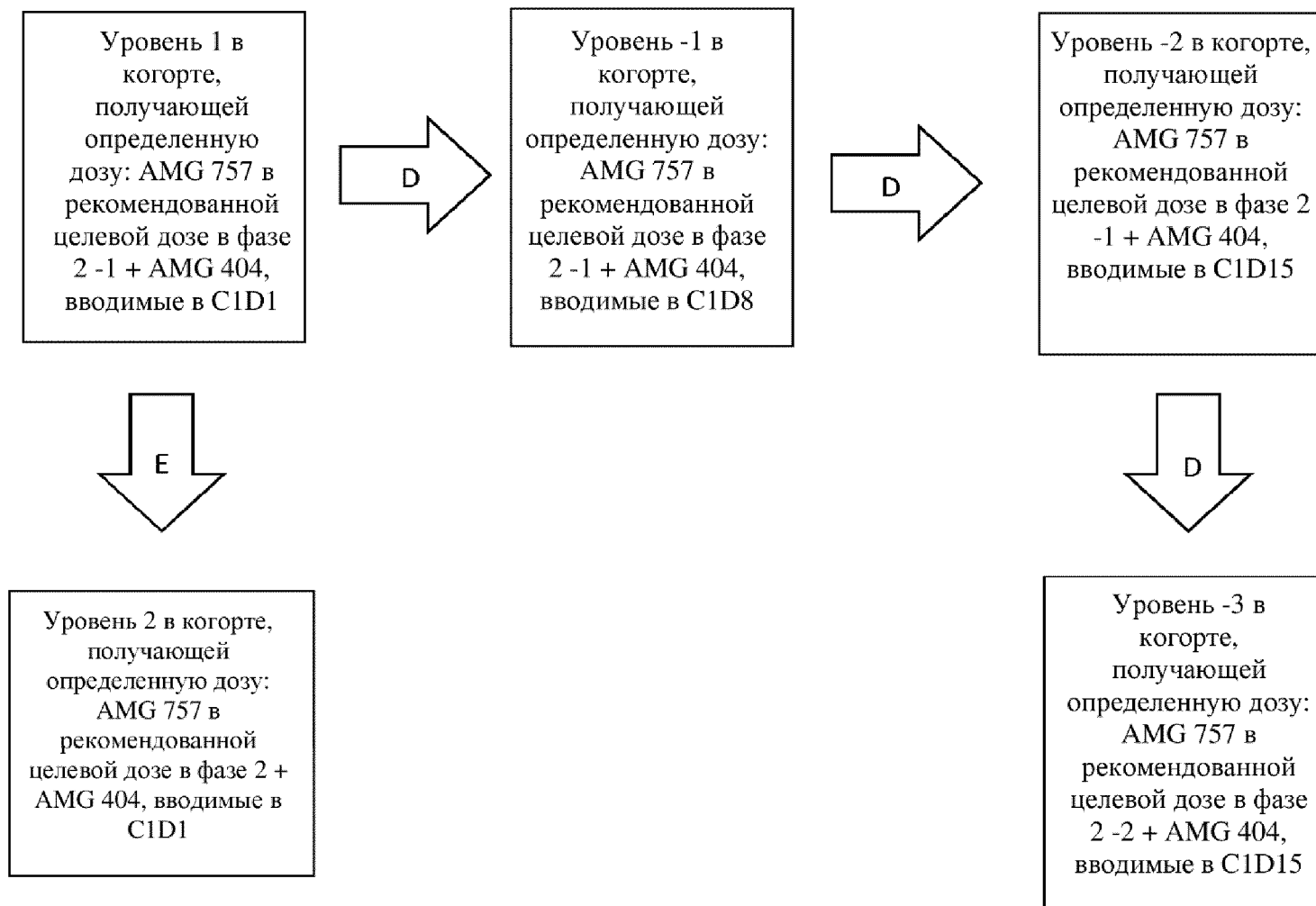
1. Способ лечения субъекта с мелкоклеточным раком легкого (SCLC), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту средства на основе антитела к DLL3, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13 и 23, и антитела к PD-1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе от 0,3 мг до 30 мг или от 3 мг до 100 мг один раз в две недели, и где у субъекта SCLC рецидивировал после по меньшей мере одной предшествующей химиотерапии с применением препарата на основе платины.
2. Способ по п. 1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе от 1 мг до 30 мг один раз в две недели.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе 3 мг, 10 мг, 25 мг или 30 мг один раз в две недели.
4. Способ по п. 1, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе от 10 мг до 100 мг один раз в две недели.
5. Способ по п. 1 или п. 4, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в дозе 10 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг один раз в две недели.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где средство на основе антитела к DLL3 вводят в день 1 и день 15 28-дневного цикла.
7. Способ по п. 6, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или зелувалимаб.
8. Способ по п. 7, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб, и где пембролизумаб вводят в дозе 200 мг один раз в три недели.
9. Способ по п. 7, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, и где ниволумаб вводят в дозе 240 мг один раз в две недели.
10. Способ по п. 7, где антитело к PD-1 представляет собой зелувалимаб, и где зелувалимаб вводят в дозе 480 мг один раз в три недели.
11. Способ по п. 8, где пембролизумаб вводят перед введением средства на основе антитела к DLL3, если оба средства вводят в один и тот же день.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где способ дополнительно включает введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.
13. Способ по п. 12, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой кортикостероид, физиологический раствор или тоцилизумаб.
14. Способ по п. 13, где кортикостероид представляет собой дексаметазон.
15. Способ по любому из пп. 11-13, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят в цикле 1, в котором вводят средство на основе антитела к DLL3.
16. Способ по любому из пп. 1-15, где химиотерапия с применением препарата на основе платины представляет собой терапию с применением платины-этопозида.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где средство на основе антитела к DLL3 вводят посредством IV инфузии.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где субъектом является человек.

По доверенности

Фигура 1

Начальная доза



D = деэскалация; E = эскалация