

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392797** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.28

(51) Int. Cl. **C07K 16/30** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.04

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ PD1**

(31) **63/172,299**

(32) **2021.04.08**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/023250**

(87) **WO 2022/216580 2022.10.13**

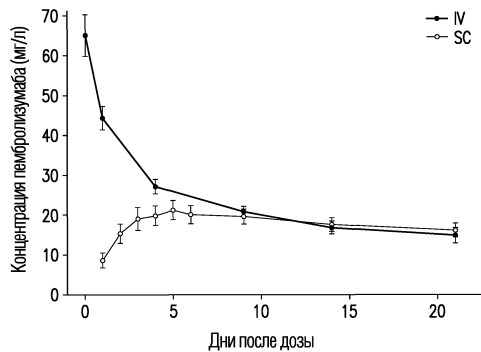
(71) Заявитель:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

**Лала Маллика, Де Миранда
Силва Каролина, Геяс Фердоус,
Кришнамахари Йогита, Чарташ
Эллиот Кит, Джайн Локеш, Ваддади
Венката Нага Ратна Паван Кумар
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественного новообразования у пациента, включающим подкожное введение пациенту антагониста PD-1, например антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, пембролизумаба), в конкретных количествах. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют приблизительно раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 является пембролизумабом или его антигенсвязывающим фрагментом. Настоящее изобретение также относится к композициям и наборам, составленным для подкожного введения, содержащим дозу антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, и их применению для лечения злокачественного новообразования.



A1

202392797

202392797

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579476EA/061

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ PD1 ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к способам терапии, пригодных для лечения злокачественного новообразования. В частности, изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента с использованием режимов дозирования, указанных в настоящем описании.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет по заявке США № 63/172299, поданной 8 апреля 2021 года, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

ССЫЛКА НА СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Список последовательностей в настоящей заявке подан в электронном виде посредством EFS-Web в виде списка последовательностей в формате ASCII с названием файла "25131WOPCT-SEQLIST-21Mar2022.TXT", датой создания 6 апреля 2021 года и размером 23,5 КБ. Этот список последовательностей, поданный посредством EFS-Web, является частью настоящего описания и включен в него посредством ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

PD-1 считают важным фактором иммунной регуляции и поддержания периферической толерантности. PD-1 умеренно экспрессируется на наивных T-, B- и NKT-клеткам и подвергается положительной регуляции посредством передачи сигнала T/B-клеточного рецептора на лимфоцитах, моноцитах и миелоидных клетках (Sharpe *et al.*, The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology* (2007); 8:239-245).

Два известных лиганда для PD-1, PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC), экспрессируются в злокачественных новообразованиях человека, возникающих в различных тканях. На больших выборках, например, рака яичника, рака почек, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака печени и меланомы, показано, что экспрессия PD-L1 коррелировала с неблагоприятным прогнозом и сниженной общей выживаемостью, независимо от последующего (Dong *et al.*, *Nat Med.* 8(8):793-800 (2002); Yang *et al.* *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49: 2518-2525 (2008); Ghebeh *et al.* *Neoplasia* 8:190-198 (2006); Hamanishi *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 3360-3365 (2007); Thompson *et al.*, *Cancer* 5: 206-211 (2006); Nomi *et al.*, *Clin. Cancer Research* 13:2151-2157 (2007); Ohigashi *et al.*, *Clin. Cancer Research* 11: 2947-2953 (2005); Inman *et al.*, *Cancer* 109: 1499-1505 (2007); Shimauchi *et al.* *Int. J. Cancer* 121:2585-2590 (2007); Gao *et al.* *Clin. Cancer Research* 15:

971-979 (2009); Nakanishi J. *Cancer Immunol Immunother.* 56: 1173-1182 (2007); и Hino *et al.*, *Cancer* 00: 1-9 (2010)).

Аналогично, обнаружено, что экспрессия PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах является показателем дисфункциональных Т-клеток при раке молочной железы и меланоме (Ghebeh *et al.*, *BMC Cancer.* 2008 8:5714-15 (2008); Ahmadzadeh *et al.*, *Blood* 114: 1537-1544 (2009)) и коррелирует с неблагоприятным прогнозом при раке почки (Thompson *et al.*, *Clinical Cancer Research* 15: 1757-1761(2007)). Таким образом, предполагают, что PD-L1-экспрессирующие опухолевые клетки взаимодействуют с PD-1-экспрессирующими Т-клетками для уменьшения активации Т-клеток и избегания иммунного надзора, таким образом, внося вклад в нарушенный иммунный ответ против опухоли.

Способы терапии против иммунных контрольных точек, нацеленные на ось PD-1, привели к значительным улучшениям клинического ответа при многих злокачественных новообразованиях человека (Brahmer *et al.*, *N Engl J Med* 2012, 366: 2455-65; Garon *et al.* *N Engl J Med* 2015, 372: 2018-28; Hamid *et al.*, *N Engl J Med* 2013, 369: 134-44; Robert *et al.*, *Lancet* 2014, 384: 1109-17; Robert *et al.*, *N Engl J Med* 2015, 372: 2521-32; Robert *et al.*, *N Engl J Med* 2015, 372: 320-30; Topalian *et al.*, *N Engl J Med* 2012, 366: 2443-54; Topalian *et al.*, *J Clin Oncol* 2014, 32: 1020-30; Wolchok *et al.*, *N Engl J Med* 2013, 369: 122-33). Способы иммунотерапии, нацеленные на ось PD-1, включают моноклональные антитела против рецептора PD-1 (KEYTRUDA™ (пембролизумаб), Merck и Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA и OPDIVO™ (ниволумаб), Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA), а также связывающиеся с лигандом PD-L1 (MPDL3280A; TECENTRIQ™ (атезолизумаб), Genentech, San Francisco, CA, USA; IMFINZI™ (дурвалумаб), AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE; BAVENCIO™ (авелумаб), Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Оба терапевтических подхода продемонстрировали противоопухолевые эффекты при многих типах злокачественных новообразований.

Одобренные в настоящее время лекарственные средства на основе антител против PD-1 для использования при многих злокачественных новообразованиях вводят в виде IV инфузии в дозе (i) 200 мг или 2 мг/кг Q3W или (ii) 400 мг Q6W. Было бы полезно разработать режим дозирования, делающий возможным введение безопасной и эффективной подкожной дозы антитела против PD-1, обеспечивающей воздействие, сравнимое с одобренной дозой при IV инфузии. Альтернатива IV инфузиям, такая как подкожное введение, будет обеспечивать удобство и гибкость для пациентов, снижение времени нахождения пациента в процедурном кабинете и снижение времени, необходимого сотрудникам для введения лекарственного средства.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к альтернативным, удобным, экономичным схемам подкожного введения для лечения пациента со злокачественным новообразованием с использованием антитела против PD-1, или его антигенсвязывающий фрагмент, где ожидают, что схема введения будет обеспечивать безопасную и эффективную дозу

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В частности, изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту раз в три недели; где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели. В вариантах осуществления изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом или его антигенсвязывающим фрагментом. В дополнительном варианте осуществления антитело против PD-1 является пембролизумабом.

Изобретение также относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающему подкожное введение пациенту приблизительно раз в три недели дозы антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, составляющей по меньшей мере в 1,6 раза больше, чем доза 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимая путем IV введения приблизительно раз в три недели, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели. В вариантах осуществления изобретения антитело или антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом или его антигенсвязывающим фрагментом. В дополнительном варианте осуществления антитело против PD-1 является пембролизумабом.

Изобретение также относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающему подкожное введение пациенту

приблизительно раз в три недели дозы антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, составляющей по меньшей мере в 1,6 раза больше, чем доза 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (а) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитело или антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом или его антигенсвязывающим фрагментом. В дополнительном варианте осуществления антитело против PD-1 является пембролизумабом. В вариантах осуществления описанных выше способов биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 63%. В вариантах осуществления указанных выше способов биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 64%. В вариантах осуществления указанных выше способов биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 66%.

В вариантах осуществления изобретения количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого пациенту, составляет от 320 мг до 420 мг, от 340 мг до 420 мг, от 345 мг до 415 мг, от 350 мг до 410 мг, от 355 мг до 405 мг, от 360 мг до 400 мг, от 365 мг до 395 мг, от 370 мг до 390 мг, от 375 мг до 385 мг или от 379 мг до 381 мг.

В вариантах осуществления изобретения количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимого пациенту, составляет от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 300 мг до приблизительно 450 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 320 мг до приблизительно 450 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 340 мг до приблизительно 450 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 360 мг до приблизительно 450 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 370 мг до

Во всех из указанных выше способов лечения, композиций и применении по изобретению антитело против PD-1 или антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывание PD-L1 с PD-1 и, предпочтительно, также ингибирует связывание PD-L2 с PD-1. В некоторых вариантах осуществления способов лечения, композициях и применении по изобретению антитело против PD-1 или антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным антителом, специфически связывающимся с PD-1 и блокирующим связывание PD-L1 с PD-1. В одном конкретном варианте осуществления антитело против PD-1 содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где легкие и тяжелые цепи содержат аминокислотные последовательности, приведенные на фигуре 1 (SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 10).

В некоторых вариантах осуществления любых из указанных выше способов лечения, композиций и применения злокачественное новообразование экспрессирует один или оба из PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления экспрессия PD-L1 присутствует или повышена в злокачественном новообразовании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 показаны аминокислотные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи примера моноклонального антитела против PD-1, который можно использовать в настоящем изобретении (SEQ ID NO: 5 и 10, соответственно). Варибельные области легкой цепи и тяжелой цепи подчеркнуты (SEQ ID NO: 4 и 9, соответственно) и CDR выделены полужирным шрифтом.

На фигуре 2 показаны наблюдаемые средние профили PK для пембролизумаба SC 285 мг и пембролизумаба IV 200 мг в цикле 1. Планки погрешностей соответствуют стандартной ошибке среднего. Значения SC соответствуют наблюдаемому среднему профилю PK после первой дозы пембролизумаба 285 мг SC (состав и дозировка). Значения IV соответствуют наблюдаемому среднему профилю PK после первой дозы пембролизумаба 200 мг IV.

На фигуре 3A показано популяционное среднее C_{trough} для различных доз SC с использованием симуляций PK на основе моделей в цикле 1.

На фигуре 3B показано популяционное среднее C_{trough} для различных доз SC с использованием симуляций PK на основе моделей в равновесном состоянии.

На фигуре 4A показано распределение (среднее, 5-ый, 25-ый, 75-ый и 95-ый процентиля) C_{trough} в цикле 1 с использованием симуляций PK на основе моделей в дозе 380 мг SC и 200 мг IV пембролизумаба.

На фигуре 4B показано распределение (медиана, 5-ый, 25-ый, 75-ый и 95-ый процентиля) C_{trough} в равновесном состоянии (цикл 6) с использованием симуляций PK на основе моделей в дозе 380 мг SC и 200 мг IV пембролизумаба.

На фигуре 5 показан 90% CI SC/IV C_{trough} в циклах 1-6 (равновесное состояние) с использованием симуляций PK на основе моделей в популяции с NSCLC в дозе 380 мг SC и 200 мг IV пембролизумаба.

На фигуре 6 показан 90% CI SC/IV $AUC_{0-3нед.}$ в циклах 1-6 (равновесное состояние)

с использованием симуляций ПК на основе моделей в популяции NSCLC в дозе 380 мг SC и 200 мг IV пембролизумаба.

На фигуре 7 показан дизайн исследования фазы III, описанный в примере 3.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к способам лечения (например, способам лечения злокачественного новообразования), включающим подкожное введение указанных доз антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента. Ожидают, что такое введение будет обеспечивать безопасную и эффективную дозу антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Настоящее изобретение также относится к композициям и наборам, составленным для подкожного введения, включающего дозу антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, и их применению для лечения злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 является пембролизумабом или антигенсвязывающим фрагментом пембролизумаба.

I. Сокращения и определения

На всем протяжении настоящего описания и формулы изобретения используют следующие сокращения:

- AUC - площадь под кривой концентрация-время
- AUC_{ss} - площадь под кривой концентрация-время в равновесном состоянии
- CDR - определяющая комплементарность область
- CI - доверительный интервал
- CL - клиренс
- C_{max,ss} - пиковые концентрации в равновесном состоянии
- CPS - комбинированный положительный показатель
- CV - коэффициент вариации межсубъектных распределений параметры;
- ECOG - Восточная объединенная онкологическая группа США
- eGFR - расчетный уровень клубочковой фильтрации
- E-R - воздействие (концентрация)-ответ
- F - биодоступность;
- FFPE - фиксированный формалином, погруженный в парафин
- FR - каркасная область
- GM - геометрическое среднее
- HCC - печеночноклеточная карцинома
- HNSCC - плоскоклеточный рак головы и шеи
- HL - лимфома Ходжкина
- IgG - иммуноглобулин G
- IHC - иммуногистохимия или иммуногистохимический
- IMAX - максимальный эффект времени в отношении CL
- IV - внутривенный
- ka - константа скорости абсорбции первого порядка

LPS - показатель пропорции лимфомы

mAb - моноклональное антитело

MCC - карцинома из клеток Меркеля

MEL - меланома

MMR - репарация ошибочно спаренных оснований

MPS - модифицированный показатель пропорции

MPT - магнитно-резонансная томография

MSI-H - высокий уровень микросателлитной нестабильности

NCI - Национальный онкологический институт США

NSCLC - немелкоклеточный рак легких

OS - общая выживаемость

PD-1 - белок программируемой гибели 1 (также известный как белок программируемой гибели клеток-1 и рецептор программируемой гибели 1)

PD-L1 - лиганд 1 белка программируемой гибели клеток 1

PD-L2 - лиганд 2 белка программируемой гибели клеток 1

PFS - выживаемость без прогрессирования

PK - фармакокинетический

Q - межкамерный клиренс

Q2W - одна доза раз в две недели

Q3W - одна доза раз в три недели

Q6W - одна доза раз в шесть недель

RCC - почечноклеточная карцинома

RSE - относительная стандартная ошибка

SC - подкожный

T_{50} - время, в которое достигнуто 50% максимального эффекта в отношении клиренса;

t_{lag} - лаг-период для абсорбции

TPS - показатель пропорции опухоли

V_c - центральный объем распределения

V_H - переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина

V_L - переменная область легкой цепи иммуноглобулина

V_p - периферический объем распределения

Представленные популяционные оценки параметров исключают эффекты ковариат; таким образом, такие оценки подходят для гипотетического типичного пациента со средними характеристиками.

Для лучшего понимания изобретения ниже конкретно определены некоторые технические и научные термины. Если где-либо в настоящем описании не определено иное, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают значением, общепринято понятным специалисту в области, к которой принадлежит изобретение.

На всем протяжении настоящего описания и формулы изобретения термины в единственном числе включают ссылку на множественное число, если контекст четко не указывает на одну из указанных возможностей. В некоторых случаях использовали термин "и/или" для выделения любой или обеих возможностей.

Термин "приблизительно" в отношении количества (например, мг) вещества или композиции или значения параметра, характеризующего стадию способа, или т.п. относится к вариации численного количества, которая может возникать, например, в результате типичных способов измерения, обращения и забора образцов, включенных в получение, характеризацию и/или использование вещества или композиции; в результате неизбежной ошибки в этих способах; в результате различий производства, источника или чистоты ингредиентов, используемых для получения или использования композиций или осуществления способов, и т.п. В некоторых вариантах осуществления "приблизительно" может означать вариацию $\pm 0,1\%$, $\pm 0,5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 6\%$, $\pm 7\%$, $\pm 8\%$, $\pm 9\%$, $\pm 10\%$ или $\pm 11\%$. В конкретных вариантах осуществления, что касается дозы "приблизительно 380 мг", доза может составлять, например, от 340 мг до 420 мг, от 345 мг до 415 мг, от 350 мг до 410 мг, от 355 мг до 405 мг, от 360 мг до 400 мг, от 365 мг до 395 мг, от 370 мг до 390 мг, от 375 мг до 385 мг или от 379 до 381 мг. В альтернативных вариантах осуществления доза может составлять 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 379 мг, 379,5 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415 мг или 420 мг. Что касается количества времени между введениями в терапевтической схеме лечения (т.е. количества времени между введениями антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, например, "приблизительно 3 недели", используемого в настоящем описании взаимозаменяемого с термином "приблизительно раз в три недели"), термин "приблизительно" относится к указанному времени \pm вариации, которая может возникать из-за расписания пациента/клинициста и доступности вблизи целевой 3-недельной даты. Например, термин "приблизительно 3 недели" может относиться к 3 неделям ± 5 дня, 3 неделям ± 4 дня, 3 неделям ± 3 дня, 3 неделям ± 2 дня или 3 неделям ± 1 день или может относиться к 2 неделям, периоду от 2 дней до 3 недель, 5 дни.

Термины "введение" и "лечение" в отношении животного, человека, экспериментального индивидуума, клетки, ткани, органа или биологической жидкости относятся к контакту экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического средства или композиции с животным, человеком, индивидуумом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. В рамках изобретения термины "лечить" или "лечение" злокачественного новообразования означают введение антитела против PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента индивидууму, имеющему злокачественное новообразование, или у которого диагностировано злокачественное новообразование, для достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта, такого как например, сниженное количество злокачественных клеток, сниженный размер опухоли, сниженная скорость инфильтрации злокачественными клетками периферических органов или сниженная скорость

метастазирования или роста опухоли. Термин "лечение" может включать одно или более из следующего: индуцирование/повышение противоопухолевого иммунного ответа, снижение количества одного или более опухолевых маркеров, прекращение или задержку роста опухоли или гемобластоza или прогрессирования заболевания, ассоциированного со связыванием PD-1 с его лигандами PD-L1 и/или PD-L2 ("PD-1-связанного заболевания"), такого как злокачественное новообразование, стабилизацию PD-1-связанного заболевания, ингибирование роста или выживаемости опухолевых клеток, элиминацию или уменьшение размера одного или более злокачественных очагов или опухолей, снижение уровня одного или более опухолевых маркеров, улучшение или устранение клинических манифестаций PD-1-связанного заболевания, снижение тяжести или длительности клинических симптомов PD-1-связанного заболевания, такого как злокачественное новообразование, пролонгирование выживания пациента относительно ожидаемого выживания у схожего, неподвергнутого лечению пациента и индуцирование полной или частичной ремиссии злокачественного состояния или другого PD-1-связанного заболевания.

Положительные терапевтические эффекты при злокачественном новообразовании можно измерять рядом способов (см. W. A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S (2009)). Например, что касается ингибирования роста опухоли, по стандартам NCI $T/C \leq 42\%$ является минимальным уровнем противоопухолевой активности. $T/C < 10\%$ считают высоким уровнем противоопухолевой активности, при этом $T/C (\%) = \frac{\text{медианный объем опухоли, подвергнутой лечению}}{\text{медианный объем опухоли контроля}} \times 100$. В некоторых вариантах осуществления лечение, достигнутое с помощью терапевтически эффективного количества, представляет собой любую из выживаемости без прогрессирования (PFS), безрецидивной выживаемости (DFS) или общей выживаемости (OS). PFS, также обозначаемая как "время до прогрессирования опухоли", означает продолжительность периода времени во время и после лечения, в течение которого злокачественное новообразование не растет, и включает количество времени, в течение которого пациенты имеют полный ответ или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого пациенты имеют стабильное заболевание. Термин "DFS" относится к продолжительности периода времени в течение и после лечения, в течение которого пациент остается неимеющим заболевания. Термин "OS" относится к пролонгированию ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с наивными или неподвергнутыми лечению индивидуумами или пациентами. Хотя вариант осуществления способов лечения, композиций и применения по изобретению может не являться эффективным в достижении положительного терапевтического эффекта у каждого пациента, он должен являться таковым у статистически значимого количества индивидуумов, что определяют с помощью любого статистического критерия, известного в этой области, такого как t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 , U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса (H-критерий), критерий Джонкхиера-Терпстра и критерий Вилкоксона.

Термин "антитело" относится к любой форме антитела, демонстрирующей

желаемую биологическую или связывающую активность. Таким образом, его используют в самом широком смысле, и он конкретно охватывает, в качестве неограничивающих примеров, моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, гуманизированные, полностью человеческие антитела и химерные антитела. "Родительские антитела" являются антителами, полученными в результате воздействия иммунной системы на антиген перед модификацией антител для предполагаемого использования, такой как гуманизация антитела для использования в качестве терапевтического средства для человека.

В основном, основная структурная единица антитела содержит тетрамер. Каждый тетрамер включает две идентичных пары полипептидных цепей, где каждая пара содержит одну "легкую" (приблизительно 25 кДа) и одну "тяжелую" цепь (приблизительно 50-70 кДа). Амино-концевая часть каждой цепи включает переменную область из приблизительно от 100 до 110 или более аминокислот, главным образом, отвечающих, за распознавание антигена. Карбокси-концевая часть тяжелой цепи может определять константную область, главным образом, отвечающую за эффекторную функцию. Как правило, легкие цепи человека классифицируют как легкие цепи каппа и ламбда. Кроме того, тяжелые цепи человека, как правило, классифицируют как мю, дельта, гамма, альфа или эпсилон, и они определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE, соответственно. В легких и тяжелых цепях переменные и константные области соединены "J"-областью из приблизительно 12 или более аминокислот, при этом тяжелая цепь также включает "D"-область еще из приблизительно 10 аминокислот. В целом, см. *Fundamental Immunology Ch. 7* (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

Переменные области каждой пары легкой/тяжелой цепи образуют участок связывания антитела. Таким образом, в основном, интактное антитело имеет два участка связывания. За исключением бифункциональных или биспецифических антител, два участка связывания, в основном, являются одинаковыми.

Как правило, переменные домены тяжелых и легких цепей содержат три гиперпеременные области, также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), локализованные в относительно консервативных каркасных областях (FR). CDR, как правило, выровнены по каркасным областям, что позволяет им связываться с конкретным эпитопом. В основном, от N-конца до C-конца переменные домены легких и тяжелых цепей содержат FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Приписывание аминокислот каждому домену, как правило, соответствует определениям по *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917 или Chothia, *et al.*, (1989) *Nature* 342:878-883.

Если не указано иначе, термин "фрагмент антитела" или "антигенсвязывающий фрагмент" относится к антигенсвязывающим фрагментам антител, т.е. фрагментам антител, сохраняющим способность специфически связываться с антигеном, связываемым

полноразмерным антителом, например, фрагментам, сохраняющим одну или более областей CDR, например, три CDR тяжелой цепи и три CDR легкой цепи. Неограничивающие примеры связывающих фрагментов антител включают Fab-, Fab'-, F(ab')₂- и Fv-фрагменты.

Термин "антитело против PD-1", как используют в любом из способов лечения, относится к композициям и применению по изобретению и включает моноклональные антитела (mAb) или их антигенсвязывающие фрагменты, специфически связывающиеся с PD-1 человека. Альтернативные названия или синонимы для PD-1 и его лигандов включают: PDCD1, PD1, CD279 и SLEB2 для PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 и B7-H для PD-L1; и PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc и CD273 для PD-L2. В любом из способов лечения, композиций и применения по изобретению, где лечат человека, антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является антагонистом PD-1, блокирующим связывание PD-L1 человека с PD-1 человека или блокирующим связывание PD-L1 и PD-L2 человека с PD-1 человека. Аминокислотные последовательности PD-1 человека можно найти в NCBI: NP_005009. Аминокислотные последовательности PD-L1 и PD-L2 человека можно найти в NCBI: NP_054862 и NP_079515, соответственно. Антитело против PD-1 может являться антителом человека, гуманизированным антителом или химерным антителом и может включать константную область человека. В некоторых вариантах осуществления константная область человека выбрана из группы, состоящей из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и в конкретных вариантах осуществления константная область человека является константной областью IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab-, Fab'-SH-, F(ab')₂-, scFv- и Fv-фрагментов.

"AUC_{ss}" и "C_{max,ss}" являются фармакокинетическими показателями системного воздействия лекарственного средства (например, пембролизумаба) у людей после его введения, и, как правило, их считают определяющими факторами эффективности лекарственных средств. "AUC_{ss}" представляет собой среднее воздействие за интервал введения. "C_{max,ss}" является максимальной или наибольшей (пиковой) концентрацией лекарственного средства, наблюдаемой вскоре после его введения. В конкретном случае пембролизумаба, вводимого в виде подкожной инъекции, пиковая концентрация возникает непосредственно после завершения инфузии. C_{max,ss} является показателем, как правило, рассматриваемым в качестве определяющего фактора безопасности.

Термин "биотерапевтическое средство" означает биологическую молекулу, такую как антитело или слитый белок, блокирующую передачу сигнала лиганд/рецептор в любом биологическом пути, способствующем поддержанию и/или росту опухоли или супрессирующем противоопухолевый иммунный ответ.

Термин "буфер" включает средства, поддерживающие pH раствора составов по изобретению в приемлемом диапазоне или, в случае лиофилизированных составов по изобретению, обеспечивающий приемлемый pH раствора перед лиофилизацией. Термины

"лиофилизация" и "лиофилизированный" относятся к способу, посредством которого материал, подлежащий сушке, сначала замораживают, а затем лед или замороженный растворитель удаляют посредством сублимации под вакуумом. В лиофилизированные составы можно включать эксципиент для повышения стабильности лиофилизированного продукта после хранения.

" C_{trough} " является остаточной концентрацией, достигаемой в конце интервала между введениями. Соотношение $SC:IV C_{\text{trough}}$ является соотношением C_{trough} , достигаемым с помощью дозы SC (например, дозы 380 мг SC пембролизумаба) относительно дозы IV (например, дозы 200 мг IV пембролизумаба) к концу того же интервала между введениями.

Термины "злокачественное новообразование" или "злокачественный" относятся или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, как правило, отличающееся нерегулируемым ростом клеток. Неограничивающие примеры злокачественного новообразования включают карциному, лимфому, лейкоз, бластому и саркому. Более конкретные неограничивающие примеры таких злокачественных новообразований включают плоскоклеточную карциному, миелому, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, глиому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, острый миелолейкоз (AML), множественную миелому, злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), рак почки, рак яичников, рак печени, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, колоректальный рак, рак эндометрия, рак почки, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, меланому, хондросаркому, нейробластому, рак поджелудочной железы, мультиформную глиобластому, рак шейки матки, злокачественное новообразование головного мозга, рак желудка, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, карциному толстого кишечника и рак головы и шеи. Дополнительные злокачественные новообразования, которые можно лечить по изобретению, включают злокачественные новообразования, отличающиеся повышенной экспрессией одного или обоих из PD-L1 и PD-L2 в тестируемых образцах ткани.

Термин "CDR" означает определяющие комплементарность области в варибельной области иммуноглобулина, как правило, определяемую с использованием системы нумерации Kabat.

"Химиотерапевтическое средство" является химическим соединением, которое можно использовать в лечении злокачественного новообразования. Классы химиотерапевтических средств включают, в качестве неограничивающих примеров: алкилирующие средства, антимаболиты, ингибиторы киназ, растительные алкалоиды-веретенные яды, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомераз, фотосенсибилизаторы, антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), антипрогестероны, отрицательные регуляторы эстрогеновых рецепторов (ERD), антагонисты эстрогеновых рецепторов, агонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона, антиандрогены, ингибиторы ароматазы,

ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGF, антисмысловые олигонуклеотиды, ингибирующие экспрессию генов, участвующих в аномальной пролиферации клеток или росте опухоли. Химиотерапевтические средства, которые можно использовать в способах лечения по изобретению, включают цитостатические и/или цитотоксические средства.

Термин "химерное антитело" относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителе, полученном из конкретного биологического вида (например, человека) или принадлежащим конкретному классу или подклассу антител, в то время как остальная часть цепей идентична или гомологична соответствующим последовательностям антитела, полученного из другого биологического вида (например, мыши) или принадлежащего другому классу или подклассу антитела, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют желательную биологическую активность.

Термин "содержащий" или его варианты, такие как "содержат", "содержит" или "состоящий из" используют на всем протяжении настоящего описания и формулы изобретения в инклюзивном смысле, т.е. для определения наличия указанных признаков, но не исключения наличия или добавления дополнительных признаков, которые могут существенно повышать действие или пригодность любых из вариантов осуществления изобретения, если контекст не требует иного из-за недвусмысленных выражений или необходимого подтекста.

Термин "консервативно модифицированные варианты" или "консервативная замена" относятся к заменам аминокислот в белке другими аминокислотами, имеющими схожие характеристики (например, заряд, размер боковой цепи, гидрофобность/гидрофильность, конформация и жесткость остова и т.д.), таким образом, что изменения зачастую можно вносить без изменения биологической активности или другого желаемого свойства белка, такого как аффинность и/или специфичность к антигену. Специалистам в этой области понятно, что, в основном, одиночные замены аминокислот в несущественных областях полипептида не изменяют существенно биологическую активность (см., например, Watson *et al.* (1987) *Molecular biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)). Кроме того, менее вероятно, что замены структурно или функционально схожих аминокислот нарушат биологическую активность. Примеры консервативных замен приведены в таблице 1.

Таблица 1. Примеры консервативных аминокислотных замен

Исходный остаток	Консервативная замена
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn

Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

Термин "диагностическое моноклональное антитело против PD-1" означает mAb, специфически связывающееся со зрелой формой указанного PD-1 (PD-L1 или PD-L2), экспрессирующегося на поверхности некоторых клеток млекопитающих. В зрелом PD-1 отсутствует пресекреторная лидерная последовательность, также обозначаемая как лидерный пептид. Термины "PD-1" и "зрелый PD-1" в настоящем описании используют взаимозаменяемо, и их следует истолковывать как означающие ту же молекулу, если не указано иначе или иное не очевидно из контекста.

В рамках изобретения термин "диагностическое mAb против PD-L1 человека" или "mAb против hPD-L1" относится к моноклональному антителу, специфически связывающемуся со зрелым PD-L1 человека. Зрелая молекула PD-L1 человека состоит из аминокислот 19-290 следующей последовательности:

MRIFAVFIFMTYWHLNNAFTVTPKDLYVVEYGSNMTECKFPVEKQLDLAALI
 VYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKQQLSLGNAALQITDVKLQDAGVY
 RCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSHELTCQAEGYPKAEVIWTSSD
 HQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPPLA
 HPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
 (SEQ ID NO: 17).

Конкретными примерами диагностических mAb против PD-L1 человека, которые можно использовать в качестве диагностических mAb для иммуногистохимической (ИHC) детекции экспрессии PD-L1 в фиксированных формалином, погруженных в парафин (FFPE) срезов опухолевых тканей, являются антитело 20C3 и антитело 22C3, описанные в WO 2014/100079. Эти антитела содержат аминокислотные последовательности переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи, приведенные в таблице 2 ниже:

Таблица 2. Моноклональные антитела 20C3 и 22C3	
Варибельная область легкой цепи зрелого 20C3	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCSSQSLLNSRTRKKNYLAWYQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQ QSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO: 18
Варибельная область тяжелой цепи зрелого 20C3	
QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYIFTSYWMHWLKRPGQGLE WIGYINPSSDYNEYSEKFMKDATLTADKASTTAYMQLISLTSEDSAVY YCARSGWL VHGDYYFDYWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO: 19
Варибельная область легкой цепи зрелого 22C3	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLHTSTRKKNYLAWYQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCK QSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO: 20
Варибельная область тяжелой цепи зрелого 22C3	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKRPGQGLE WIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHLTSLTSEDSAVY YCARSGWLIHGDYYFDYWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO: 21

Другим mAb против PD-L1 человека, описанные как подходящие для ИHC детекции экспрессии PD-L1 в тканевых срезах FFPE (Chen, B.J. *et al.*, *Clin Cancer Res* 19: 3462-3473 (2013)), является mAb кролика против PD-L1 человека, доступное в Sino Biological, Inc. (Beijing, P.R. China; кат. № 10084-R015).

В рамках изобретения термин "каркасная область" или "FR" означает переменные области иммуноглобулина, за исключением областей CDR.

Термин "антитело человека" относится к антителу, содержащему только белковые последовательности иммуноглобулина человека. Антитело человека может содержать углеводные цепи мыши, если продуцируется мышью, в клетке мыши или в гибридоме, полученной из клетки мыши. Аналогично, термины "антитело мышь" или "антитело крысы" относятся к антителу, содержащему только последовательности иммуноглобулина мыши или крысы, соответственно.

Термин "гуманизованное антитело" относится к формам антител, содержащим последовательности из не принадлежащих человеку антител (например, мыши), а также антител человека. Такие антитела содержат минимальную последовательность, полученную из не принадлежащего человеку иммуноглобулина. В основном, гуманизованное антитело будет содержать, по существу, все из по меньшей мере одного и, как правило, двух переменных доменов, в которых все или по существу все из гиперпеременных петель соответствуют петлям из не принадлежащего человеку иммуноглобулина, и все или по существу из областей FR являются областями FR

последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело также, необязательно, будет содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, иммуноглобулина человека. Приставку "hum", "hu" или "h" добавляют к обозначениям клона антитела, при необходимости, для различения гуманизированных антител и родительских антител грызуна. Гуманизированные формы антител грызуна, как правило, будут содержать те же последовательности CDR родительских антител грызуна, хотя некоторые замены аминокислот можно включать для повышения аффинности, повышения стабильности гуманизированного антитела или по другим причинам.

Термин "гипервариабельная область" относится к аминокислотным остаткам антитела, отвечающим за связывание антигена. Гипервариабельная область содержит аминокислотные остатки из "определяющей комплементарности области" или "CDR" (т.е. LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3 в вариабельном домене легкой цепи и HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3 в вариабельном домене тяжелой цепи). См. Kabat et al. (1991) *Sequence of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (определение областей CDR антитела по последовательности); также см. Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (определение областей CDR антитела по структуре). Термин "каркасные" остатки или остатки "FR" относится к остаткам вариабельного домена, иным, чем остатки гипервариабельной области, определенные в настоящем описании как остатки CDR.

Термин "иммуногенное средство" относится к композиции, способной индуцировать гуморальный и/или клеточный иммунный ответ. Иммуногенные средства могут включать, например, аттенуированные злокачественные клетки, опухолевые антигены, антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки с введенным опухолевым антигеном или нуклеиновыми кислотами, иммуностимулирующие цитокины (например, ИЛ-2, ИФН α 2, ГМ-КСФ) и клетки, трансфицированные с использованием генов, кодирующих иммуностимулирующие цитокины, такие как, в качестве неограничивающих примеров, ГМ-КСФ.

Термины "выделенное антитело" и "выделенный фрагмент антитела" относятся к статусу очистки и в таком контексте означают, что указанная молекула, по существу, не содержит другие биологические молекулы, такие как нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы или другой материал, такой как клеточный детрит и среды для выращивания. Как правило, термин "выделенный" не предназначен для обозначения полного отсутствия такого материала или отсутствия воды, буферов или солей, если они не присутствуют в количествах, существенно влияющих на экспериментальное или терапевтическое использование связывающего соединения, как представлено в настоящем описании.

В рамках изобретения термин "Kabat" означает систему выравнивания и нумерации иммуноглобулинов, впервые представленную Elvin A. Kabat ((1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health,

Bethesda, Md.).

В рамках изобретения термин "моноклональное антитело", или "mAb", или "Mab" относится к популяции, по существу, гомогенных антител, т.е. молекулы антител, составляющие популяцию, идентичны по аминокислотной последовательности, за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. В отличие от этого, общепринятые (поликлональные) препараты антител, как правило, включают множество разных антител, имеющих разные аминокислотные последовательности в своих вариабельных доменах, в частности, своих CDR, зачастую специфических для разных эпитопов. Определение "моноклональное" означает природу антитела, как полученного из, по существу, гомогенной популяции антител, и его не следует истолковывать как требующее получения антитела любым конкретным способом. Например, моноклональные антитела, подлежащие использованию по изобретению, можно получать гибридомным способом, впервые описанным в Kohler *et al.* (1975) *Nature* 256: 495 или способами рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567). "Моноклональные антитела" также можно выделять из фаговых библиотек антител способами, описанными, например, в Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352: 624-628 и Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597. Также см. Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731.

Термин "микросателлитная нестабильность (MSI)" относится к форме геномной нестабильности, ассоциированной с дефектной репарации ошибочно спаренных оснований ДНК в опухолях. См. Boland *et al.*, *Cancer Res* 58:5258-5257, 1998. В одном из вариантов осуществления анализ MSI можно осуществлять с использованием пяти рекомендованных Национальным онкологическим институтом США (NCI) микросателлитных маркеров: BAT25 (регистрационный номер GenBank 9834508), BAT26 (регистрационный номер GenBank 9834505), D5S346 (регистрационный номер GenBank 181171), D2S123 (регистрационный номер GenBank 187953), D17S250 (регистрационный номер GenBank 177030). Можно использовать дополнительные маркеры, например, BAT40, BAT34C4, TGF- β -RII и ACTC. Коммерчески доступные наборы для анализа MSI включают, например, мультиплексный ПЦР-анализ MSI Promega, диагностическое устройство *in vitro* FoundationOne® CDx (F1CDx) на основе секвенирования нового поколения с использованием ДНК, выделенной из фиксированных формалином, погруженных в парафин (FFPE) образцов опухолевых тканей.

Термин "высокая частота микросателлитной нестабильности" или "высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H)" относится к опухоли, в которой два или более из пяти указанных выше маркеров NCI демонстрируют нестабильность в своей ДНК, или ≥ 30 -40% всех маркеров в этой ДНК демонстрируют нестабильность (т.е. имеют инсерционные/делеционные мутации).

В рамках изобретения термин "злокачественное новообразование без MSI-H" относится к микросателлитно стабильному (MSS) злокачественному новообразованию и злокачественному новообразованию с низкой частотой MSI (MSI-L).

Термин "микросателлитно стабильный (MSS)" относится к опухоли, в которой один из пяти указанных выше маркеров NCI демонстрирует нестабильность в своей ДНК (т.е. имеет инсерционные/делеционные мутации).

Термин "пациент" (альтернативно обозначаемый в настоящем описании как "индивидуум") относится к млекопитающему (например, крысе, мыши, собаке, кошке, кролику), которого можно лечить с использованием способов и композиций по изобретению, наиболее предпочтительно - человека. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым пациентом. В других вариантах осуществления пациент является пациентом детского возраста.

Экспрессия "PD-L1" или "PD-L2" означает любой детектируемый уровень экспрессии указанного белка PD-1 на поверхности клетки или указанной мРНК PD-1 в клетке или ткани, если не определено иначе. Экспрессию белка PD-1 можно определять с использованием диагностического антитела PD-1 в анализе ИС среза опухолевой ткани или посредством проточной цитометрии. Альтернативно, экспрессию белка PD-1 опухолевыми клетками можно определять посредством визуализации ПЭТ, с использованием связывающего средства (например, фрагмента антитела, аффитела и т.п.), специфически связывающегося с желаемой мишенью PD-1, например, PD-L1 или PD-L2. Способы детекции и измерения экспрессии мРНК PD-1 включают RT-ПЦР и количественную RT-ПЦР в реальном времени.

Описано несколько подходов для количественного анализа экспрессии белка PD-L1 в анализах ИС срезов опухолевых тканей. См., например, Thompson *et al.*, *PNAS* 101 (49): 17174-17179 (2004); Thompson *et al.*, *Cancer Res.* 66:3381-3385 (2006); Gadiot *et al.*, *Cancer* 117:2192-2201 (2011); Taube *et al.*, *Sci Transl Med* 4, 127ra37 (2012); и Toplian *et al.*, *New Eng. J Med.* 366 (26): 2443-2454 (2012).

В одном из подходов используют простую бинарную конечную точку положительности или отрицательности по экспрессии PD-L1, при этом положительный результат определяют в терминах процентной доли опухолевых клеток, демонстрирующих гистологические признаки окрашивания мембраны поверхности клетки. Срез опухолевой ткани считают положительным по экспрессии PD-L1, если по меньшей мере 1%, и предпочтительно 5%, общих опухолевых клеток демонстрируют гистологические признаки окрашивания мембраны поверхности клетки.

В другом подходе экспрессию PD-L1 в срезе опухолевой ткани количественно анализируют в опухолевых клетках, а также инфильтрирующих иммунных клетках, преимущественно содержащих лимфоциты. Процент опухолевых клеток и инфильтрирующих иммунных клеток, демонстрирующих мембранное окрашивание, отдельно количественно анализировали как <5%, 5-9%, а затем с 10%-ными приращениями до 100%. В случае опухолевых клеток экспрессию PD-L1 считают отрицательной, если баллы составляют <5%, и положительной, если баллы составляют $\geq 5\%$. Экспрессию PD-L1 в иммунном инфильтрате регистрируют как полуколичественное измерение, названное скорректированным показателем воспаления (AIS), определяемое

посредством умножения процента клеток с мембранным окрашиванием на интенсивность инфильтрата, классифицируемое как отсутствие (0), слабое (баллы 1, редкие лимфоциты), умеренное (баллы 2, фокальная инфильтрация опухоли лимфогистиоцитарными агрегатами) или тяжелое (баллы 3, диффузная инфильтрация). Срез опухолевой ткани считают положительным по экспрессии PD-L1 в иммунных инфильтратах, если AIS составляет ≥ 5 .

Тканевой срез опухоли, окрашенный посредством ИНС с использованием диагностического антитела PD-L1, также можно оценивать на экспрессию белка PD-L1 посредством оценки экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и инфильтрирующих иммунных клетках в тканевом срезе с использованием балльной оценки. См. WO 2014/165422. Один способ балльной оценки PD-L1 включает исследование каждого опухолевого гнезда в тканевом срезе на окрашивание и приписывание тканевому срезу одного или обоих из модифицированного H-показателя (MHS) и модифицированного показателя пропорции (MPS). Для приписывания MHS четыре отдельные процентные доли оценивают среди всех жизнеспособных опухолевых клеток и окрашивают мононуклеарные воспалительные клетки во всех из исследуемых опухолевых гнездах: (a) клетки, неимеющие окрашивания (интенсивность=0), (b) слабое окрашивание (интенсивность =1+), (c) умеренное окрашивание (интенсивность =2+) и (d) сильно окрашивание (интенсивность =3+). Клетка должна иметь по меньшей мере частичное мембранное окрашивание, чтобы ее включали в процентную долю слабого, умеренного или сильного окрашивания. Затем расчетные процентные доли, сумма которых составляет 100%, являются входными данными для формулы $1x$ (процент клеток со слабым окрашиванием) + $2x$ (процент клеток с умеренным окрашиванием) + $3x$ (процент клеток с сильным окрашиванием), и результат приписывают тканевому срезу как MHS. MPS приписывают посредством оценки среди всех жизнеспособных опухолевых клеток и окрашивают мононуклеарные воспалительные клетки во всех из исследуемых опухолевых гнездах, процент клеток, имеющих по меньшей мере частичное мембранное окрашивание любой интенсивности и получаемый процент приписывают тканевому срезу как MPS. В некоторых вариантах осуществления опухоль обозначают как положительную по экспрессии PD-L1, если MHS или MPS является положительным.

Другим способом балльной оценки/количественного анализа экспрессии PD-L1 в опухоли является "комбинированный положительный показатель" или "CPS", обозначающий алгоритм определения баллов экспрессии PD-L1 из образца опухоли пациента. CPS можно использовать при выборе пациентов для лечения с использованием конкретных схем лечения, включая способы лечения, включающие введение антитела против PD-1, при которых экспрессия PD-L1 ассоциирована с более высокой долей ответа в конкретной популяции пациентов относительно той же популяции пациентов, неэкспрессирующих PD-L1. CPS определяют посредством определения количества жизнеспособных PD-L1-положительных опухолевых клеток, количества жизнеспособных PD-L1-отрицательных опухолевых клеток, и количества жизнеспособных PD-L1-

положительных моноклеарных воспалительных клеток (MIS) в опухолевой ткани пациента, имеющего опухоль, и вычисления CPS по следующей формуле:

$$\frac{(\text{Кол-во PD-L1-положительных опухолевых клеток}) + (\text{кол-во PD-L1-положительных MIS})}{(\text{Кол-во PD-L1-положительных опухолевых клеток}) + (\text{PD-L1-отрицательные опухолевые клетки})} \times 100\%$$

В конкретных вариантах осуществления используемым способом балльной оценки экспрессии PD-L1 является "показатель пропорции лимфомы". Лимфома отличается гомогенной популяцией конфлюэнтных клеток, сглаживающих архитектуру лимфоузла или архитектуру метастатического очага. "LPS" или "показатель пропорции лимфомы" является процентом этой популяции клеток, экспрессирующим PD-L1. При определении LPS не предпринимают попыток различать истинно неопластические клетки и реактивные клетки. Экспрессия PD-L1 отличается частичным или полным мембранным окрашиванием при любой интенсивности.

Другим способом балльной оценки экспрессии PD-L1 является "TPS" или "показатель пропорции опухоли", представляющий собой процент опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1 на мембране клетки. TPS, как правило, включает процент неопластических клеток, экспрессирующих PD-L1 с любой интенсивностью (слабой, умеренной или сильной), что можно определять с использованием иммуногистохимического анализа с использованием диагностического mAb против PD-L1 человека, например, антитела 20C3 и антитела 22C3, описанного выше. Клетки считают экспрессирующими PD-L1, если присутствует мембранное окрашивание, включая клетки с частичным мембранным окрашиванием.

Уровень экспрессии мРНК PD-1 можно сравнивать с уровнями экспрессии мРНК одного или более референсных генов, часто используемых в количественной RT-ПЦР, таких как убиквитин С.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии PD-L1 (белка и/или мРНК) злокачественными клетками и/или инфильтрирующими иммунными клетками в опухоли определяют как "гиперэкспрессированный" или "повышенный" с учетом сравнения с уровнем экспрессии PD-L1 (белка и/или мРНК) подходящим контролем. Например, контрольный уровень экспрессии белка PD-L1 или мРНК может являться уровнем, количественно анализируемым в незлокачественных клетках того же типа или в срезе из совпадающей нормальной ткани. В некоторых вариантах осуществления экспрессия PD-L1 в образце опухоли определяют как повышенный, если белок PD-L1 (и/или мРНК PD-L1) в образце составляет по меньшей мере на 10%, 20% или 30% больше контроля.

"Пембролизумаб" (ранее известный как MK-3475, SCH 900475 и ламбролизумаб), альтернативно обозначаемый в настоящем описании как "pembro", является гуманизированным mAb IgG4 со структурой, описанной в *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013), и содержит аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи и CDR, описанных в таблице 3. Пембролизумаб одобрен FDA США, как описано в указаниях по использованию препарата KEYTRUDA™ (Merck & Co., Inc.,

Whitehouse Station, NJ USA; исходное одобрение США - 2014 год, обновление - март 2021 года).

В рамках изобретения термин "вариант пембролизумаба" означает моноклональное антитело, содержащее последовательности тяжелой цепи и легкой цепи, идентичные последовательностям пембролизумаба, за исключением наличия трех, двух или одной консервативной аминокислотной замены в положениях, локализованных вне CDR легкой цепи, и шести, пяти, четырех, трех, двух или одной консервативной аминокислотной замены, локализованной вне CDR тяжелой цепи, например, варианты положений локализованы в областях FR или константной области, и, необязательно, имеющей делецию С-концевых остатков лизина тяжелой цепи. Другими словами, пембролизумаб и вариант пембролизумаба содержат идентичные последовательности CDR, но отличаются друг от друга из-за наличия консервативной аминокислотной замены в не более чем трех или шести других положениях в их полноразмерных последовательностях легкой и тяжелой цепи, соответственно. Вариант пембролизумаба является, по существу, таким же, что и пембролизумаб в отношении следующих свойств: аффинности связывания с PD-1 и способности блокирования связывания каждого из PD-L1 и PD-L2 с PD-1.

Термин "фармацевтический состав" относится к препаратам, находящимся в такой форме, чтобы позволить активным ингредиентам быть эффективными, и несодержащим дополнительных компонентов, токсичных для индивидуумов, которым состав будут вводить.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к эксципиентам (носителям, добавки) и композициям, которые с достаточными основаниями можно вводить индивидууму для обеспечения эффективной дозы используемого активного ингредиента и которые "как правило, считают безопасными", например, физиологически переносимым и, как правило, неприводящим к аллергической или схожей нежелательной реакции, такой как расстройство желудка и т.п., при введении человеку. В другом варианте осуществления этот термин относится к молекулярным веществам и композициям, одобренным регулирующим органом федерального или регионального правительства или указанным в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования на животных, и более конкретно - на людях.

Фармакокинетическое "равновесное состояние" является периодом времени, в течение которого любое накопление концентраций лекарственных средств из-за многократных доз максимизировано, и системное воздействие лекарственного средства считают однородным после каждой последующей вводимой дозы; в конкретном случае пембролизумаба равновесного состояния достигают в ~16 недель введения и после этого.

Термин "химиотерапия препаратами платины" (также известная как препараты платины) относится к использованию химиотерапевтических средств, используемых для лечения злокачественного новообразования, являющихся координационными комплексами платины. Содержащие платину химиотерапевтические средства являются алкилирующими средствами, перекрестно сшивающими ДНК, что приводит к

неэффективной репарации ошибочно спаренных оснований ДНК и, как правило, апоптозу. Примеры препаратов платины включают цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин.

В рамках изобретения термин "критерии ответа RECIST 1.1" означает определения, приведенные в Eisenhauer, E.A. *et al.*, *Eur. J. Cancer* 45:228-247 (2009) для целевых очагов или нецелевых очагов, при необходимости, с учетом контекста, в котором измеряют ответ.

Термин "терапевтическое средство" относится к дополнительному средству относительно антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Терапевтическое средство может являться, например, химиотерапевтическим, биотерапевтическим средством или иммуногенным средством.

Термин "тканевой срез" относится к отдельной части или фрагменту образца ткани, например, тонки срез тканевого среза из образца нормальной ткани или опухоли.

Термин "опухоль" в отношении индивидуума, у которого диагностирована или у которого подозревают злокачественное новообразование, относится к злокачественной или потенциально злокачественной неоплазии или тканевой массе любого размера и включает первичные опухоли и вторичные неоплазии. Солидная опухоль представляет собой аномальный рост или массу ткани, как правило, несодержащую кисты или жидкие области. Разные типы солидных опухолей названы по типу клеток, образующих их. Примерами солидных опухолей являются саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкозы (гемобластозы), как правило, не образуют солидные опухоли (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms).

В рамках изобретения термин "мутационная нагрузка опухоли" или "ТМВ" относится к количеству соматических мутаций в геноме опухоли и/или количеству соматических мутаций на площадь генома опухоли. Термин "высокая ТМВ" (или ТМВ-Н) относится к опухоли с высокой мутационной нагрузкой. В конкретных вариантах осуществления указывают, что опухоль является ТМВ-Н, если она содержит ≥ 10 мутаций/млн.п.н. (Mut/Mb). Одобренный FDA тест, такой как FoundationOne® CDx, доступен для солидных опухолей для определения того, является ли солидная опухоль ТМВ-Н (т.е. имеет ≥ 10 мутаций/ млн.п.н.).

В рамках изобретения термины "вариабельные области" или "V-область" означают сегмент цепей IgG, являющихся вариабельным в последовательности между разными антителами. Он пролегает до остатка 109 Kabat в легкой цепи и 113 в тяжелой цепи.

II. Антитела против PD-1 и антигенсвязывающие фрагменты, которые можно использовать в изобретении

Примеры mAb, связывающихся с PD-1 человека, которые можно использовать в составах, способах лечения, композициях и применении по изобретению, описаны в патентах США №№ 7521051, 8008449 и 8354509. Конкретные mAb против PD-1 человека, которые можно использовать в качестве антагониста PD-1 в способах лечения, композициях и применении по изобретению, включают: пембролизумаб (ранее известный как МК-3475, SCH 900475 и ламбролизумаб), гуманизированное mAb IgG4 со структурой,

описанной в *WHO Drug Information*, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013) и содержащей аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи, показанные на фигуре 1, и гуманизированные антитела h409A11, h409A16 и h409A17, описанные в WO 2008/156712 и в таблице 3.

В некоторых вариантах осуществления способов лечения, композиций, наборов и применения по изобретению антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является антителом человека. В других вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В других вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является химерным антителом. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным антителом.

В других вариантах осуществления способов лечения, композиций, наборов и применения по изобретению антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент специфически связывается с PD-1 человека и содержит (a) переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9, или ее вариант, и (b) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4 или ее вариант; SEQ ID NO: 22 или ее вариант; и SEQ ID NO: 23 или ее вариант.

Вариант последовательности переменной области тяжелой цепи или полноразмерная последовательность тяжелой цепи идентична референсной последовательности, за исключением наличия до 17 консервативных аминокислотных замен в каркасной области (т.е. вне CDR), и, предпочтительно, имеет менее десяти, девяти, восьми, семи, шести или пяти консервативных аминокислотных замен в каркасной области. Вариант переменной области легкой цепи последовательность или полноразмерная последовательность легкой цепи идентична референсной последовательности, за исключением наличия до пяти консервативных аминокислотных замен в каркасной области (т.е. вне CDR) и, предпочтительно, имеет менее четырех, трех или двух консервативных аминокислотных замен в каркасной области.

В другом варианте осуществления способов лечения, композиций, наборов и применения по изобретению антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным антителом, специфически связывающимся с PD-1

человека и содержащим (а) тяжелую цепь, содержащую или состоящую из последовательности аминокислот, приведенной в SEQ ID NO: 10, или ее варианта; и (b) легкую цепь, содержащую или состоящую из последовательности аминокислот, приведенной в SEQ ID NO: 5, или ее варианта; SEQ ID NO: 24 или ее варианта; или SEQ ID NO: 25 или ее варианта.

В еще одном варианте осуществления способов лечения, композиций, наборов и применения по изобретению антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным антителом, специфически связывающимся с PD-1 человека и содержащим (а) тяжелую цепь, содержащую или состоящую из последовательности аминокислот, приведенной в SEQ ID NO: 10, и (b) легкую цепь, содержащую или состоящую из последовательности аминокислот, приведенной в SEQ ID NO: 5.

В таблице 3 ниже приведен список аминокислотных последовательностей примеров mAb против PD-1 для использования в способах лечения, композициях, наборах и применении по изобретению.

Таблица 3. Примеры антител против PD-1 человека	
A. Содержит CDR легкой и тяжелой цепи hPD-1.09A в WO2008/156712 (CDR легкой и тяжелой цепи пембролизумаба)	
CDRL1 (LC-CDR1)	RASKGVSTSGYSYLH (SEQ ID NO: 1)
CDRL2 (LC-CDR2)	LASYLES (SEQ ID NO: 2)
CDRL3 (LC-CDR3)	QHSRDLPLT (SEQ ID NO: 3)
CDRH1 (HC-CDR1)	NYYMY (SEQ ID NO: 6)
CDRH2 (HC-CDR2)	GINPSNGGTNFNEKFKN (SEQ ID NO: 7)
CDRH3 (HC-CDR3)	RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO: 8)
B. Содержит CDR легкой и тяжелой цепи hPD-1.08A в WO2008/156712	
CDRL1 (LC-CDR1)	RASKSVSTSGFSYLH (SEQ ID NO: 11)
CDRL2 (LC-CDR2)	LASNLES (SEQ ID NO: 12)
CDRL3 (LC-CDR3)	QHSWELPLT (SEQ ID NO: 13)
CDRH1 (HC-CDR1)	SYLY (SEQ ID NO: 14)
CDRH2 (HC-CDR2)	GVNPSNGGTNFSEKFKS (SEQ ID NO: 15)
CDRH3 (HC-CDR3)	RDSNYDGGFDY (SEQ ID NO: 16)
C. Содержит переменную область тяжелой цепи (V _H) зрелого h109A и одну из переменных областей легкой цепи (V _L) зрелого K09A в WO 2008/156712	
V _H тяжелой цепи	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQA PGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYM ELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTVTVSS

	(SEQ ID NO: 9 (V _H пембролизумаба))
V _L легкой цепи	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQK PGQAPRLLIYLASYLESVGPARGSGSGTDFTLTISLLEPEDF AVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4 (V _L пембролизумаба)) или EIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQKP GQSPQLLIYLASYLESVGPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 22) или DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQK PGQSPQLLIYLASYLESVGPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDV GLYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 23)
D. Содержит тяжелую цепь зрелого 409 и одну из легких цепей зрелого K09A в WO 2008/156712	
Тяжелая цепь	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQA PGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYM ELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 10 (тяжелая цепь пембролизумаба))
Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQK PGQAPRLLIYLASYLESVGPARGSGSGTDFTLTISLLEPEDF AVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNFPYAPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 5 (легкая цепь пембролизумаба)) или EIVLTQSPLSLPVTGPGEPAISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQKP GQSPQLLIYLASYLESVGPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNFPYAPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD

	SKDSTYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 24) или DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQK PGQSPQLLIYLAstyleSGVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDV GLYYCQHSDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 25)
--	--

III. Способы и применение по изобретению

Изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающему подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) легкой цепи CDR LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и тяжелой цепи CDR HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления изобретения антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом. В других вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является вариантом пембролизумаба.

Изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающему подкожное введение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в дозе, составляющей по меньшей мере в 1,6 раз больше другой, терапевтически эффективной дозы, вводимой IV путем введения, где подкожную дозу вводят с той же частотой, что и другую, терапевтически эффективную дозу, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно,

и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления изобретения антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом. В других вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является вариантом пембролизумаба.

Изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающему подкожное введение антитела против PD-1, или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели пациенту в дозе, составляющей по меньшей мере в 1,6 раз больше дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимой IV путем введения приблизительно раз в три недели, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления изобретения, антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом. В других вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является вариантом пембролизумаба.

Изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающему подкожное введение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели пациенту в дозе, составляющей по меньшей мере в 1,6 раз больше дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или (b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность

антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет в 1,8-2,1 раз больше дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет в 1,875-2,1 раз больше дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления доза составляет в 1,9-2,1 раз больше дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В вариантах осуществления любых из способов по изобретению биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 63%. В вариантах осуществления любых из указанных выше способов биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 64%. В вариантах осуществления любых из указанных выше способов биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 66%.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению подкожное введение дозы антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, пембролизумаба) приводит к C_{trough} , такой же или больше C_{trough} дозы, вводимой IV путем введения. В варианте осуществления любых из указанных выше способов подкожное введение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к соотношению подкожной C_{trough} и IV C_{trough} по меньшей мере 1, по меньшей мере 1,2, по меньшей мере 1,3, по меньшей мере 1,4, по меньшей мере 1,5 или по меньшей мере 1,6. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к профилю PK, имеющему соотношение SC:IV C_{trough} по меньшей мере 1,0 или более. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} по меньшей мере 1,2 или более. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} по меньшей мере 1,3 или более. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} по меньшей мере 1,4 или более. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} по меньшей мере 1,5 или более. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} по меньшей мере 1,6 или более.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению подкожное введение дозы антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, пембролизумаба) приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,0 до 1,6, от 1,1 до 1,6, от 1,2 до 1,6, от 1,3 до 1,6, от 1,4 до 1,6, от 1,2 до 1,5, от 1,3 до 1,5, от 1,4 до 1,5 или от 1,3 до 1,4.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению подкожное введение дозы антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, пембролизумаба) приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,0 до 1,6. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,1 до 1,6. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к

соотношению SC:IV C_{trough} от 1,2 до 1,6. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,3 до 1,6. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,4 до 1,6. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,2 до 1,5. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,3 до 1,5. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,4 до 1,5. В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к соотношению SC:IV C_{trough} от 1,3 до 1,4.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению подкожное введение дозы антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента (например, пембролизумаба) приводит к $AUC_{(0-3недели)}$ больше $AUC_{(0-3недели)}$ дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимой IV путем введения после шести циклов введения (например, после шести циклов введения один раз в три недели). В некоторых вариантах осуществления подкожное введение приводит к профилю PK, имеющему соотношение SC:IV $AUC_{(0-3недели)}$ по меньшей мере 1,0 или более после шести циклов введения.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению указанные выше параметры (например, $AUC_{(0-3недели)}$, C_{trough}) сравнивают с параметрами, являющимися результатом дозы антитела против PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимой IV путем введения, где доза составляет 200 мг.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из: меланомы, рака легких, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, злокачественного новообразования желудочно-кишечного тракта, множественной миеломы, почечноклеточного рака, карциномы из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, лимфомы, рака почки, мезотелиомы, рака яичников, рака пищевода, рака анального канала, рака желчных протоков, колоректального рака, рака эндометрия, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака слюнных желез, рака предстательной железы (например, гормонально-рефрактерной аденокарциномы предстательной железы), рака поджелудочной железы, рака толстого кишечника, рака печени, рака щитовидной железы, глиобластомы, глиомы и других неопластических злокачественных новообразований.

В некоторых вариантах осуществления рак легких является немелкоклеточным раком легких.

В альтернативных вариантах осуществления рак легких является мелкоклеточным раком легких.

В некоторых вариантах осуществления лимфома является лимфомой Ходжкина.

В других вариантах осуществления лимфома является неходжкинской лимфомой. В конкретных вариантах осуществления лимфома является первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (PMBCL). В некоторых вариантах

осуществления лимфома является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (DLBCL).

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является тройным негативным раком молочной железы.

В дополнительных вариантах осуществления рак молочной железы является ER⁺/HER2⁻ раком молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря является уротелиальным раком.

В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи является раком носоглотки. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является раком щитовидной железы. В других вариантах осуществления злокачественное новообразование является раком слюнных желез. В других вариантах осуществления злокачественное новообразование является плоскоклеточной карциномой головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является метастатическим колоректальным раком с высокими уровнями микросателлитной нестабильности (MSI-H).

В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является солидной опухолью с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H).

В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является солидной опухолью с высокой мутационной нагрузкой.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из: меланомы, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака головы и шеи, классической лимфомы Ходжкина, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, уротелиальной карциномы, злокачественного новообразования с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований, рака желудка, рака пищевода, рака шейки матки, печеночноклеточной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, почечноклеточной карциномы, карциномы эндометрия, злокачественного новообразования, отличающегося опухолью, имеющей высокую мутационную нагрузку, плоскоклеточной карциномы кожи и тройного негативного рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению, злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из: меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака головы и шеи, классической лимфомы Ходжкина, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, уротелиальной карциномы, злокачественного новообразования с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований, рака желудка, рака пищевода, рака шейки матки, печеночноклеточной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, почечноклеточной карциномы, карциномы эндометрия, злокачественного новообразования, отличающегося опухолью, имеющей высокую

мутационную нагрузку, плоскоклеточной карциномы кожи и тройного негативного рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления способов по изобретению антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту приблизительно раз в три недели в течение 12 недель или более. В других вариантах осуществления антитело против PD-1, или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту приблизительно раз в три недели в течение 18 недель или более, 24 недель или более, 30 недель или более, 36 недель или более, 42 недель или более, 48 недель или более, 54 недель или более, 60 недель или более, 66 недель или более, 72 недель или более, 78 недель или более, 84 недель или более, 90 недель или более, 96 недель или более или 102 недель или более.

В первом варианте осуществления (варианте осуществления E1) настоящее изобретение включает способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту приблизительно раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели.

Во втором варианте осуществления (варианте осуществления E2) настоящее изобретение включает способ лечения нерезектабельной или метастатической меланомы у пациента-человека, включающий подкожное введение от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту приблизительно раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели.

В третьем варианте осуществления (варианте осуществления E3) настоящее изобретение включает способ лечения метастатического немелкоклеточного рака легких (NSCLC) у пациента-человека, включающий подкожное введение от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту приблизительно раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в три недели.

В подварианте осуществления варианта осуществления E3 (Вариант осуществления E3-A) пациент имеет опухоль с высокой экспрессией PD-L1 [(показатель пропорции опухоли (TPS) $\geq 50\%$)], и ранее его не лечили с помощью химиотерапии препаратами платины.

В дополнительном подварианте осуществления варианта осуществления E3 (варианте осуществления E3-B) пациент имеет опухоль с экспрессией PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), и ранее его лечили с помощью химиотерапии препаратами платины. В конкретных вариантах осуществления варианта осуществления E3-B пациент имеет прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии препаратами платины.

В другом подварианте осуществления варианта осуществления E3 (варианте осуществления E3-C) пациент имеет опухоль с экспрессией PD-L1 ($TPS \geq 1\%$), и его ранее не лечили с помощью химиотерапии препаратами платины.

В другом подварианте осуществления варианта осуществления E3 (варианте осуществления E3-D) опухоль пациента не тестируют на экспрессию PD-L1. В этом варианте осуществления пациента лечат антителом против PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, независимо от экспрессии PD-L1. В конкретных вариантах осуществления пациента ранее не лечили с помощью химиотерапии препаратами платины.

В некоторых вариантах осуществления варианта осуществления E3 (включая варианты осуществления E3-A, E3-B и E3-C) TPS PD-L1 определяют с помощью одобренного FDA теста.

В некоторых вариантах осуществления варианта осуществления E3 (включая варианты осуществления E3-A, E3-B, E3-C и E3-D) опухоль пациента не имеет геномных aberrаций EGFR или ALK.

В некоторых вариантах осуществления варианта осуществления E3 (включая варианты осуществления E3-A, E3-B, E3-C и E3-D), опухоль пациента имеет геномную aberrацию EGFR или ALK и прогрессирование заболевания во время или после лечения aberrаций EGFR или ALK перед введением антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В четвертом варианте осуществления (варианте осуществления E4) настоящее изобретение включает способ лечения метастатического немелкоклеточного рака легких (NSCLC) у пациента-человека, включающий: (1) подкожное введение от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту приблизительно раз в три недели и (2) введение пациенту пеметрекседа и химиотерапии препаратами платины (например, карбоплатина). В подвариантах осуществления варианта осуществления E4 пациента ранее не лечили противоопухолевым терапевтическим средством до начала схемы комбинированного лечения антителом против PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом и пеметрекседом и карбоплатином.

В некоторых вариантах осуществления вариантов осуществления E3 и E4 (включая их подварианты осуществления) пациент имеет неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легких.

В некоторых вариантах осуществления вариантов осуществления E3 и E4 (включая их подварианты осуществления) пациента также лечат карбоплатином и паклитакселом или наб-паклитаксела.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E4 пеметрексед вводят пациенту в количестве 500 мг/м^2 .

В подвариантах осуществления варианта осуществления E4, пеметрексед вводят пациенту в количестве 500 мг/м^2 каждые 3 недели.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E4 пеметрексед вводят пациенту посредством внутривенной инфузии каждый 21 день. В конкретных вариантах осуществления время инфузии составляет приблизительно 10 минут.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E4 (варианте осуществления E4-A) настоящее изобретение дополнительно включает введение от приблизительно 400 мкг до приблизительно 1000 мкг фолиевой кислоты пациенту раз в сутки, начиная за приблизительно 7 дней до введения пациенту пеметрекседа и продолжая до приблизительно 21 дня после введения пациенту последней дозы пеметрекседа. В некоторых вариантах осуществления фолиевую кислоту вводят перорально.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E4 и E4-A (варианте осуществления E4-B) настоящее изобретение дополнительно включает введение пациенту приблизительно 1 мг витамина B₁₂ за приблизительно 1 неделю до первого введения пеметрекседа и приблизительно каждые три цикла введения пеметрекседа (т.е. приблизительно каждые 9 недель). В некоторых вариантах осуществления витамин B₁₂ вводят внутримышечно.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E4, E4-A и E4-B (варианте осуществления E4-C) настоящее изобретение дополнительно включает введение пациенту приблизительно 4 мг дексаметазона дважды в сутки в день до, во время и в день после введения пеметрекседа. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально.

В пятом варианте осуществления (варианте осуществления E5) настоящее изобретение включает способ лечения рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC) у пациента-человека, включающий подкожное введение от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту приблизительно раз в три недели.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E5 (варианте осуществления E5-A) пациента ранее лечили с помощью химиотерапии препаратами платины. В некоторых вариантах осуществления пациент имел прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии препаратами платины.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E5 (варианте осуществления E5-B) пациент имеет метастатический или нерезектабельный, рецидивирующий HNSCC, и способ дополнительно включает введение платины и 5-FU (фторурацила) для лечения первой линии HNSCC.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E5 (варианте осуществления E5-C) антитело против PD-1 (например, пембролизумаб) вводят в виде монотерапии для лечения первой линии пациента с метастатическим или нерезектабельным, рецидивирующим HNSCC, где опухоли пациентов экспрессируют PD-L1 (CPS \geq 1%).

В шестом варианте осуществления (варианте осуществления E6), настоящее

изобретение включает способ лечения рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (сНЛ) у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В седьмом варианте осуществления (варианте осуществления E7), настоящее изобретение включает способ лечения классической лимфомы Ходжкина (сНЛ) у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где пациент имеет рецидив после (а) одной или более линий терапии сНЛ, (b) 2 или более линий терапии сНЛ или (с) 3 или более линий терапии сНЛ.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E6 и E7 пациент является взрослым пациентом.

В альтернативных подвариантах осуществления вариантов осуществления E6 и E7 пациент является пациентом детского возраста.

В восьмом варианте осуществления (варианте осуществления E8) настоящее изобретение включает способ лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E8 пациент не подходит для включающей цисплатин химиотерапии.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E8 пациент имеет прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии препаратами платины или в пределах 12 месяцев от неoadъювантного или адъювантного лечения с помощью химиотерапии препаратами платины.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E8 опухоль пациента экспрессирует PD-L1. В других подвариантах осуществления варианта осуществления E8 опухоль пациента экспрессирует PD-L1 ($CPS \geq 10$).

В девятом варианте осуществления (варианте осуществления E9) настоящее изобретение включает способ лечения нерезектабельных или метастатических солидных опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований (MMR) у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подварианте осуществления варианта осуществления E9 пациент имел прогрессирование заболевания после предшествующего противоопухолевого лечения.

В десятом варианте осуществления (варианте осуществления E10) настоящее изобретение включает способ лечения нерезектабельного или метастатического колоректального рака с MSI-H или дефицитом MMR у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подварианте осуществления варианта осуществления E10, пациент имел прогрессирование заболевания после предшествующего лечения фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана.

В одиннадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E11) настоящее изобретение включает способ лечения рецидивирующего, местнораспространенного или метастатического рака желудка у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение дополнительно включает лечение пациента трастузумабом, фторпиримидином и химиотерапией препаратами платины. В конкретных вариантах осуществления лечение антителом против PD-1, трастузумабом, фторпиримидином и химиотерапией препаратами платины является лечением первой линией.

В двенадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E12) настоящее изобретение включает способ лечения рецидивирующей, местнораспространенной или метастатической аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E11 и E12 опухоль пациента экспрессирует PD-L1. В подвариантах осуществления вариантов осуществления E11 и E12, опухоль пациента имеет комбинированный положительный показатель (CPS) $PD-L1 \geq 1$.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E11 и E12 пациент имел прогрессирование заболевания во время или после одной или более предшествующих линий терапии. В конкретных вариантах осуществления предшествующие линии терапии включают фторпиримидин и химиотерапию препаратами платины.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E11 и E12 пациент имел прогрессирование заболевания во время или после двух или более предшествующих линий терапии, включая фторпиримидин и химиотерапию препаратами платины.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E11 и E12 пациент имел прогрессирование заболевания во время или после одной или более предшествующих линий терапии, включая HER2/neu-направленную терапию.

В подвариантах осуществления вариантов осуществления E11 и E12 пациент имел

прогрессирование заболевания во время или после двух или более предшествующих линий терапии, включая HER2/neu-направленную терапию.

В тринадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E13) настоящее изобретение включает способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где пациент имеет злокачественное новообразование, выбранное из группы, состоящей из: меланомы, рака легких, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, злокачественного новообразования желудочно-кишечного тракта, множественной миеломы, почечноклеточного рака, лимфомы, рака почки, мезотелиомы, рака яичников, рака пищевода, рака анального канала, рака желчных протоков, колоректального рака, рака шейки матки, печеночноклеточной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, почечноклеточной карциномы, карциномы эндометрия, плоскоклеточной карциномы кожи, рака щитовидной железы и рака слюнных желез.

В четырнадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E14) настоящее изобретение включает способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где пациент имеет мелкоклеточный рак легких. В подварианте осуществления пациента ранее лечили с помощью химиотерапии препаратами платины и по меньшей мере одной другой предшествующей линии терапии.

В пятнадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E15) настоящее изобретение включает способ лечения неходжкинской лимфомы у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подварианте осуществления варианта осуществления E15 неходжкинская лимфома является первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (PMBCL). В некоторых вариантах осуществления, если пациент имеет PMBCL, пациент имеет рефрактерную PMBCL. В некоторых вариантах осуществления пациент имел рецидив после одной или более предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент имел рецидив после двух или более предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления пациента ранее не лечили с помощью другой линии терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым. В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом детского возраста.

В шестнадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E16) настоящее изобретение включает способ лечения метастатического плоскоклеточного NSCLC у

пациента-человека, включающий: (1) подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели и (2) введение пациенту (i) карбоплатина и паклитаксела или (ii) карбоплатина и наб-паклитаксела.

В семнадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E17) настоящее изобретение включает способ лечения карциномы из клеток Меркеля (МСС) у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели. В конкретных подвариантах осуществления варианта осуществления E17 злокачественное новообразование является рецидивирующей, местнораспространенной МСС. В конкретных подвариантах осуществления варианта осуществления E17 злокачественное новообразование является метастатической МСС.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E17 пациент является взрослым пациентом. В альтернативных подвариантах подварианты осуществления варианта осуществления E17 пациент является пациентом детского возраста.

В восемнадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E18) настоящее изобретение включает способ адъювантной терапии меланомы у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где у пациента ранее один или более очагов меланомы были подвергнуты резекции. В подвариантах осуществления варианта осуществления E18 способ включает лечение резецированной меланомы высокого риска стадии III. В подвариантах осуществления варианта осуществления E18 способ включает лечение резецированной меланомы стадии IV или PS.

В девятнадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E19) настоящее изобретение включает способ лечения печеночноклеточной карциномы (HCC) у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления варианта осуществления E19 пациента ранее лечили сорафенибом.

В двадцатом варианте осуществления (варианте осуществления E20) настоящее изобретение включает способ лечения почечноклеточной карциномы (RCC) у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E20 злокачественное новообразование является светлоклеточной RCC на поздней стадии.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E20 пациент имеет почечноклеточную карциному (RCC) на поздней стадии или метастатическую RCC.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E20 (варианта осуществления E20A) пациента дополнительно лечат акситинибом. В подвариантах осуществления изобретения акситиниб вводят перорально.

В конкретных вариантах осуществления варианта осуществления E20A 5 мг акситиниба вводят пациенту приблизительно каждые 12 часов или дважды в сутки.

В альтернативных вариантах осуществления варианта осуществления E20A доза акситиниба составляет 2,5 мг, 3 мг, 7 мг или 10 мг два раза в сутки.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E20 (варианта осуществления E20B) пациента дополнительно лечат ленватинибом.

В двадцать первом варианте осуществления (варианте осуществления E21) настоящее изобретение включает способ лечения рака молочной железы у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подварианте осуществления варианта осуществления E21 рак молочной железы является тройным негативным раком молочной железы. В дополнительном подварианте осуществления пациента дополнительно лечат с помощью химиотерапии. В дополнительном подварианте осуществления TNBC является рецидивирующей, нерезектабельной или метастатической TNBC, и опухоли пациента экспрессируют PD-L1 ($CPS \geq 10$).

В подварианте осуществления варианта осуществления E21 рак молочной железы является $ER^+/HER2^-$ раком молочной железы.

В дополнительном подварианте осуществления варианта осуществления E21 пациент имеет TNBC высокого риска на ранней стадии, и способ дополнительно включает лечение пациента с помощью химиотерапии в качестве неoadъювантного лечения, а затем лечение пациента антителом против PD-1 (например, пембролизумабом) в виде монотерапии в качестве адъювантного лечения после хирургического вмешательства.

В двадцать втором варианте осуществления (варианте осуществления E22) настоящее изобретение включает способ лечения рака носоглотки у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В двадцать третьем варианте осуществления (варианте осуществления E23) настоящее изобретение включает способ лечения рака щитовидной железы у пациента-человека, включающий введение пациенту 400 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В двадцать четвертом варианте осуществления (варианте осуществления E24)

настоящее изобретение включает способ лечения рака слюнных желез у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В двадцать пятом варианте осуществления (варианте осуществления E25) настоящее изобретение включает способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из: меланомы, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (сHL), первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (PMBCL), уротелиальной карциномы, колоректального рака с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований, рака желудка, рака пищевода, рака шейки матки, печеночноклеточной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, почечноклеточной карциномы, карциномы эндометрия, рака с TMB-H, плоскоклеточной карциномы кожи и тройного негативного рака молочной железы.

В подварианте осуществления варианта осуществления 25 (варианта осуществления 25B) настоящее изобретение включает способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из: меланомы, немелкоклеточного рака легких, рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плоскоклеточного рака головы и шеи, уротелиальной карциномы, рака пищевода, рака желудка, рака шейки матки, PMBCL, рака с MSI-H, печеночноклеточной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, почечноклеточной карциномы, карциномы эндометрия, рака с TMB-H, плоскоклеточной карциномы кожи и тройного негативного рака молочной железы.

В двадцать шестом варианте осуществления (варианте осуществления E26) настоящее изобретение включает способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где злокачественное новообразование является гемобластомом.

В подварианте осуществления варианта осуществления E26 гемобластом выбран из группы, состоящей из: острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелолейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелолейкоза (CML),

диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), EBV-положительной DLBCL, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, Т-клеточной/богатой гистиоцитами крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы Ходжкина (HL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), множественной миеломы (MM), миелоидного лейкоза-1 (MCL-1), миелодиспластического синдрома (MDS), неходжкинской лимфомы (NHL) и мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL).

В двадцать седьмом варианте осуществления (Вариант осуществления E27) настоящее изобретение включает способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где пациент имеет опухоль с высокой мутационной нагрузкой. В подвариантах осуществления варианта осуществления E27 опухоль является солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым пациентом. В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом детского возраста.

В подвариантах осуществления варианта осуществления 27 высокая мутационная нагрузка составляет по меньшей мере приблизительно 10 мутаций на млн.п.н. исследуемого генома, по меньшей мере приблизительно 11 мутаций на млн.п.н. исследуемого генома, по меньшей мере приблизительно 12 мутаций на млн.п.н. исследуемого генома или по меньшей мере приблизительно 13 мутаций на млн.п.н. исследуемого генома.

В двадцать восьмом варианте осуществления (Вариант осуществления E28) настоящее изобретение включает способ лечения рака пищевода у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E28 пациент прогрессирует на одной предыдущей линии стандартной терапии до введения антитела против PD-1, или его антигенсвязывающий фрагмент. В дополнительном варианте осуществления пациент прогрессирует на одной или более линиях стандартной терапии до введения антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом варианте осуществления пациент прогрессировал на двух или более линиях стандартной терапии перед введением антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В конкретных вариантах осуществления стандартная терапия включает один или более из: паклитаксела, доцетаксела или иринотекана.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E28 пациент имеет аденокарциному или плоскоклеточную карциному пищевода на поздней стадии или метастатическую аденокарциному или плоскоклеточную карциному пищевода.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E28 пациент имеет

аденокарциному пищеводно-желудочного перехода на поздней стадии или метастатическую аденокарциному пищеводно-желудочного перехода типа I по Зиверту.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E28 опухоль пациента экспрессирует PD-L1 (комбинированный положительный показатель [CPS] ≥ 10).

В двадцать девятом варианте осуществления (варианте осуществления E29) настоящее изобретение включает способ лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (NMIBC) высокого риска у пациента-человека, включающего подкожное введение пациенту от 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет NMIBC с карциномой *in situ* (CIS) или CIS с папиллярной формой.

В подварианте осуществления варианта осуществления E29 пациента ранее лечили стандартной терапией до лечения антителом против PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия является бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ). В конкретных вариантах осуществления пациент не отвечал на терапию БЦЖ. В некоторых вариантах осуществления пациент не подходил для радикальной цистэктомии или выбрал отказ от радикальной цистэктомии.

В тридцатом варианте осуществления (варианте осуществления E30), настоящее изобретение включает способ лечения плоскоклеточной карциномы кожи (cSCC) у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления плоскоклеточная карцинома кожи неизлечима посредством хирургического вмешательства или лучевой терапии.

В тридцать первом варианте осуществления (варианте осуществления E31) настоящее изобретение включает способ лечения карциномы эндометрия у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение пациента леватинибом. В некоторых вариантах осуществления карцинома эндометрия является карциномой эндометрия на поздней стадии, неимеющей MSI-H или дефицит репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR). В некоторых вариантах осуществления пациент имел прогрессирование заболевания после предшествующей системной терапии.

В некоторых подвариантах осуществления варианта осуществления E31 способ дополнительно включает лечение пациента леватинибом, и карцинома эндометрия является карциномой эндометрия на поздней стадии, неимеющей MSI-H или дефицита репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR). В некоторых вариантах осуществления пациент имел прогрессирование заболевания после предшествующей

системной терапии.

В некоторых подвариантах осуществления варианта осуществления E31 карцинома эндометрия является карциномой эндометрия на поздней стадии, имеющей MSI-H или dMMR, что определяют с помощью одобренного FDA теста, где пациент имел прогрессирование заболевания после предшествующей системной терапии в любых условиях. В некоторых вариантах осуществления пациент не является кандидатом для излечивающего хирургического вмешательства или лучевой терапии.

В тридцать втором варианте осуществления (варианте осуществления E32) настоящее изобретение включает способ лечения карциномы шейки матки у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 (например, пембролизумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели.

В подвариантах осуществления варианта осуществления E32 способ дополнительно включает лечение пациента с помощью химиотерапии с бевацизумабом или без него. В некоторых вариантах осуществления рак шейки матки является персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, и опухоль пациента экспрессирует PD-L1 ($CPS \geq 1$).

В подвариантах осуществления варианта осуществления E32 способ дополнительно включает лечение пациента с помощью химиотерапии с бевацизумабом или без него. В некоторых вариантах осуществления рак шейки матки является персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, и опухоль пациента экспрессирует PD-L1 ($CPS \geq 1$).

В подвариантах осуществления варианта осуществления E32 рак шейки матки является рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, опухоль пациента экспрессирует PD-L1 ($CPS \geq 1$), и пациента не лечат химиотерапией.

В любом из описанных выше способов по изобретению (включая варианты осуществления E1-E32) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является любым из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в разделе II Подробного описание изобретения "Антитела против PD-1 и антигенсвязывающие фрагменты, которые можно использовать в изобретении" в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 является пембролизумабом или его антигенсвязывающим фрагментом или антителом, перекрестно конкурирующим с пембролизумабом за связывание с PD-1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 является вариантом пембролизумаба.

В любом из описанных выше способов по изобретению (включая варианты осуществления E1-E32) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент подкожно вводят пациенту приблизительно раз в три недели. В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент подкожно вводят пациенту раз в три недели, раз в три недели ± 5 дней, ± 4 дня, ± 3 дня, ± 2 дня или ± 1

против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 365 мг до приблизительно 395 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 375 мг до приблизительно 385 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 379 мг до приблизительно 381 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет приблизительно 380 мг. В дополнительных вариантах осуществления количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 380 мг.

В любом из описанных выше способов по изобретению (включая варианты осуществления E1-E32) вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 280 мг. В одном из вариантов осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 285 мг. В другом варианте осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 320 мг. В другом варианте осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 340 мг. В другом варианте осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 360 мг. В другом варианте осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 370 мг. В другом варианте осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 380 мг. В другом варианте осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 400 мг. В другом варианте осуществления вводимое количество антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 420 мг.

В любом из описанных выше способов по изобретению (включая варианты осуществления E1-E32) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде композиции, содержащей антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент. Например, в WO 2018/204368, содержание которого включено, таким образом, посредством ссылки, описано получение жидких композиций, содержащих пембролизумаб.

В одном из вариантов осуществления композиция содержит 130 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В других вариантах осуществления композиция содержит 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит L-метионин. В конкретных вариантах осуществления L-метионин присутствует в концентрации приблизительно 10 мМ.

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит

гистидиновый буфер с рН приблизительно от 5,0 до 6,0. В конкретных вариантах осуществления гистидин присутствует в концентрации приблизительно 10 мМ.

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит сахарозу. В конкретных вариантах осуществления сахароза присутствует в концентрации приблизительно 70 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления сахароза присутствует в концентрации 7% (масс./об.).

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит полисорбат 80. В конкретных вариантах осуществления полисорбат 80 присутствует в концентрации приблизительно 0,2 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления полисорбат 80 присутствует в концентрации 0,02% (масс./об.).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 10 мМ L-метионина, 10 мМ гистидина, рН 5,5, 7% сахарозы, 0,02% полисорбата 80 и 130 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 10 мМ L-метионина, 10 мМ гистидина, рН 5,5, 7% сахарозы, 0,02% полисорбата 80 и 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления введение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента можно осуществлять любым подходящим путем и облегчать с помощью средств, таких как ферменты деградации гиалуроновой кислоты, включая гиалуронидазы, включая растворимые полипептиды РН20, и их варианты. В случае системного введения облегчающие средства можно модифицировать для повышения фармакологических свойств, таких как время полужизни в сыворотке, посредством модификации средств, например, с помощью полимеров. См., например, патенты США №№ 7767429, 8431380, 7871607, международную публикацию № WO 2020/022791, патентную публикацию № 2006/0104968 и европейский патент № 1858926 и в многочисленных других патентах и публикациях. Примером таких средств является известное средство PEGPH20 или rHuPH20. Таким образом, конкретные варианты осуществления способов по изобретению включают способы лечения пациента-человека, включающие подкожное введение фармацевтической композиции, содержащей антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и любой из фермента деградации гиалуроновой кислоты, гиалуронидазы, растворимого полипептида РН20 или варианта любого из изложенного выше. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и растворимый полипептид РН20 или его вариант.

В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем описании, антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят подкожно за одну или более инъекций. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят за 2 инъекции.

В одном из вариантов осуществления 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно в виде композиции, содержащей 130

мг/мл в одной инъекции. В одном из вариантов осуществления 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно за две инъекции.

В одном из вариантов осуществления 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно в виде композиции, содержащей 165 мг/мл в одной инъекции. В одном из вариантов осуществления 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно в виде композиции, содержащей 165 мг/мл в двух инъекциях. В дополнительных вариантах осуществления 190 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят подкожно в каждой из двух инъекций. В дополнительном варианте осуществления 1,15 мл композиции, содержащей 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводят подкожно в каждой из двух инъекций.

В любом из указанных выше способов, представленных в настоящем описании, антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом. В любом из указанных выше способов, представленных в настоящем описании, антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является вариантом пембролизумаба.

В любом из способов, представленных в настоящем описании, включая вариант осуществления E1-E32 и его подварианты осуществления, способ может дополнительно включать введение одного или более "дополнительных терапевтических средств" (в рамках изобретения термин "дополнительное терапевтическое средство" относится к дополнительному средству относительно антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента). Дополнительное терапевтическое средство может являться, например, химиотерапевтическим средством, биотерапевтическим средством (включая, в качестве неограничивающих примеров, антитела против CTLA4, VEGF, EGFR, Her2/неу, рецепторов VEGF, других рецепторов факторов роста, CD20, CD40, CD-40L, OX-40, 4-1BB и ICOS), иммуногенным средством (например, аттенуированными злокачественными клетками, опухолевыми антигенами, антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки с введенным опухолевым антигеном или нуклеиновыми кислотами, иммуностимулирующими цитокинами (например, ИЛ-2, ИФН α 2, ГМ-КСФ) и клетками, трансфицированными с использованием генов, кодирующих иммуностимулирующие цитокины, такие как, в качестве неограничивающих примеров, ГМ-КСФ).

Как указано выше, в некоторых вариантах осуществления способов по изобретению способ дополнительно включает введение дополнительного терапевтического средства. В конкретных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство является антителом против CTLA4 или его антигенсвязывающим фрагментом, антителом против LAG3 или его антигенсвязывающим фрагментом, антителом против GITR или его антигенсвязывающим фрагментом, антителом против TIGIT или его антигенсвязывающим фрагментом, антителом против CD27 или его антигенсвязывающим фрагментом, антителом против ILT3 или его антигенсвязывающим фрагментом или антителом против ILT4 или его

антигенсвязывающим фрагментом. В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство является вектором вируса болезни Ньюкасла, экспрессирующим ИЛ-12. В дополнительном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство является динациклибом. В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство является навариксином. В дополнительном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство является викривироком.

В дополнительном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство является онколитическим вирусом. В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство является вирусом Коксаки или CVA21. В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство является CAVATAK™.

В еще одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство является агонистом STING. В дополнительном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство является антагонистом ИЛ-27. В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство является ингибитором PARP. В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство является мультикиназным ингибитором. В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство является ингибитором MEK. В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство является агонистом 4-1BB.

Примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метилмеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфамид, триэтилентиофосфамид и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CBI-TMI); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидрохлорид оксида мехлоретамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урацила иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как энедииновые антибиотики (например, калихимицин, в частности, калихимицин гамма II и калихимицин фи II, см., например, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарцинонстатин и родственные ему хромофоры хромопротеиновых энедиинового антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин

(включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомичины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антимераболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; антиадреналовые средства, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; средство для восполнения фолиевой кислоты, такое как фолиевая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; эльфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например паклитаксел и доксетаксел; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутетимид; кселода; ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомераз RFS 2000; дифформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из указанных выше соединений. Также включены противогормональные средства, регулирующие или ингибирующие действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), включая, например, тамоксифен, ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (фарестон); ингибиторы ароматазы, ингибирующие фермент ароматазу, регулирующую продукцию эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегестрола ацетат, экземестан, форместан, фадрозол, ворозол, летрозол и анастрозол; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из указанных выше соединений.

В некоторых вариантах осуществления, включающих стадию введения дополнительного терапевтического средства (т.е. в дополнение к антителу против PD-1 (например, пембролизумабу) или его антигенсвязывающему фрагменту), дополнительное терапевтическое средство при комбинированном лечении можно вводить с использованием того же режима дозирования (дозы, частоты и длительности лечения), который, как правило, используют, если средство используют в качестве монотерапии для лечения того же злокачественного новообразования. В других вариантах осуществления пациенту вводят меньшее общее количество дополнительного терапевтического средства при комбинированном лечении, чем когда это средство используют в качестве монотерапии, например, меньшие дозы, менее частые дозы и/или меньшая продолжительность лечения.

Дополнительное терапевтическое средство при комбинированном лечении можно вводить перорально, внутриопухолево или парентерально, включая внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, подкожный, ректальный, топический и трансдермальный пути введения. Например, комбинированное лечение может включать антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и антитело против CTLA или его антигенсвязывающий фрагмент, оба из которых можно вводить внутривенно или подкожно, а также химиотерапевтическое средство, которое можно вводить перорально.

Комбинированное лечение по изобретению можно использовать до или после хирургического вмешательства для удаления опухоли и можно использовать до, во время или после лучевой терапии. Комбинированное лечение по изобретению также можно использовать, если опухоль пациента является нерезектабельной.

В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение по изобретению вводят пациенту, которого ранее не лечили биотерапевтическим или химиотерапевтическим средством, т.е. ранее неподвергавшемуся лечению. В других вариантах осуществления комбинированное лечение вводят пациенту, который не смог достичь устойчивого ответа после предшествующей терапии биотерапевтическим или химиотерапевтическим средством, т.е. ранее подвергавшемуся лечению.

Комбинированное лечение по изобретению можно использовать для лечения опухоли, достаточно крупной, чтобы обнаружить ее при пальпации или способами визуализации, хорошо известными в этой области, такими как МРТ, ультразвуковое исследование или сканирование САТ. В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение по изобретению используют для лечения опухоли на поздней стадии, имеющей размеры по меньшей мере приблизительно 200 мм³, 300 мм³, 400 мм³, 500 мм³, 750 мм³ или до 1000 мм³.

В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение по изобретению вводят пациенту-человеку, имеющему злокачественное новообразование, экспрессирующее PD-L1. В некоторых вариантах осуществления экспрессию PD-L1 определяют с использованием диагностического антитела против PD-L1 человека или его антигенсвязывающего фрагмента в анализе ИНС на FFPE или замороженном тканевом

срезы образца опухоли, удаленной из пациента. Лечащий врач пациента может назначать диагностический тест для определения экспрессии PD-L1 в образце опухолевой ткани, удаленной из пациента перед началом лечения антителом против PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, но предполагают, что лечащий врач может назначать первый или последующий диагностические тесты в любое время после начала лечения, например, после завершения цикла лечения.

IV. Наборы

Изобретение также относится к набору для лечения пациента со злокачественным новообразованием, содержащему: (а) композицию для подкожной инъекции, содержащую от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, и (b) инструкции по использованию антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента в любом из способов лечения злокачественного новообразования, представленных в настоящем описании.

В наборах по изобретению можно предоставлять антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент в контейнере, и они включают вкладыш в упаковку. Контейнер содержит по меньшей мере от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг композиции, содержащей антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, и вкладыш в упаковку или ярлык, содержащий инструкции по лечению пациента со злокачественным новообразованием с использованием композиции. Контейнер может иметь любую форму и/или материал (например, пластик или стекло). Например, контейнер может являться флаконом, шприцом или бутылкой. Набор может дополнительно содержать другие материалы, которые можно использовать при введении лекарственных средств, такие как иглы и шприцы. В некоторых вариантах осуществления набора в инструкциях указано, что лекарственное средство предназначено для использования в лечении пациента, как описано в любом из вариантов осуществления E1-E32 выше в разделе III, названном "Способы и применение по изобретению".

В одном из вариантов осуществления композиция содержит 130 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В других вариантах осуществления композиция содержит 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит L-метионин. В конкретных вариантах осуществления L-метионин присутствует в концентрации приблизительно 10 мМ.

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит гистидиновый буфер с рН приблизительно от 5,0 до 6,0. В конкретных вариантах осуществления гистидин присутствует в концентрации приблизительно 10 мМ.

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит сахарозу. В конкретных вариантах осуществления сахароза присутствует в концентрации приблизительно 70 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления сахароза присутствует в концентрации 7% (масс./об.).

В дополнительных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит полисорбат 80. В конкретных вариантах осуществления полисорбат 80 присутствует в концентрации приблизительно 0,2 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления полисорбат 80 присутствует в концентрации 0,02% (масс./об.).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 10 мМ L-метионина, 10 мМ гистидина, рН 5,5, 7% сахарозы, 0,02% полисорбата 80 и 130 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 10 мМ L-метионина, 10 мМ гистидина, рН 5,5, 7% сахарозы, 0,02% полисорбата 80 и 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном из вариантов осуществления композиция содержится во флаконе. В другом варианте осуществления композиция содержится в одном или более заранее наполненных шприцах. В одном из вариантов осуществления композиция содержится в двух заранее наполненных шприцах. В одном из вариантов осуществления каждый заранее наполненный шприц содержит 190 мг композиции, содержащей антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном из вариантов осуществления каждый заранее наполненный шприц содержит 1,15 мл композиции, содержащей 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В любом из наборов по изобретению антитело против PD-1 или антигенсвязывающий фрагмент может являться любым из антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в разделе II Подробного описания изобретения "Антитела против PD-1 и антигенсвязывающие фрагменты, которые можно использовать в изобретении". В одном из вариантов осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом. В другом варианте осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является вариантом пембролизумаба.

Эти и другие аспекты по изобретению, включая примеры конкретных вариантов осуществления, приведенные ниже, будут очевидны из идей, включенных в настоящее описание.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ

Стандартные способы молекулярной биологии описаны в Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning, 3rd ed.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA). Стандартные способы также описаны в Ausbel, *et al.* (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4*, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY, где описаны клонирование в бактериальных клетках и мутагенез ДНК (Vol. 1), клонирование в клетках млекопитающих и дрожжах (Vol. 2), гликоконъюгаты и экспрессия белков (Vol. 3) и биоинформатика (Vol. 4).

Все публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в него посредством

ссылки для описания методологии и материалов, которые можно использовать в настоящем изобретении.

Из описания разных вариантов осуществления изобретения в настоящем описании со ссылкой на сопутствующих чертежах, следует понимать, что изобретение не ограничено этими конкретными вариантами осуществления, и что специалист в этой области может осуществлять различные изменения и модификации без отклонения от объема или сущности изобретения, определенной в формуле изобретения.

ПРИМЕР 1

Разработка популяционной модели РК

Пембролизумаб в настоящее время одобрен для использования при множестве злокачественных новообразований в дозе 200 мг или 2 мг/кг Q3W или 400 мг Q6W, вводимой в виде IV инфузии. Альтернативный подкожный состав будет обеспечивать удобство и гибкость для пациентов и медицинского персонала, назначающего препараты. Осуществляли рандомизированное клиническое исследование фазы I, спланированное для оценки относительной биодоступности двух разных концентраций составов SC пембролизумаба. Относительную биодоступность двух разных подкожных составов пембролизумаба (концентрация 165 мг/мл и 130 мг/мл) оценивали в этом исследовании с использованием подкожной дозы (285 мг, вводимые в двух разных концентрациях/объемах (как показано в таблице 4) пембролизумаба по сравнению с дозой IV пембролизумаба (200 мг)). Пациентов с меланомой на поздней стадии рандомизировали во время первых 3 циклов лечения для введения (в перекрестном дизайне) одной дозы каждого из: IV инфузии 200 мг пембролизумаба и двух SC инъекций 285 мг пембролизумаба (с использованием каждого из двух тестируемых составов SC, см. таблицу 4 ниже). Симуляции РК на основе моделей с использованием расчетной биодоступности и межсубъектной вариабельности из этого исследования свидетельствуют о том, что подкожная доза пембролизумаба 380 мг Q3W должна приводить к воздействию, сравнимому с одобренной дозой 200 мг Q3W пембролизумаба IV.

Дизайн исследования

Подходящие пациенты имели возраст ≥ 18 лет, нерезектабельную меланому стадии III или IV, неподдающейся локальной терапии, измеримое заболевание по RECIST v1.1, статус по критериям Восточной объединенной онкологической группы США 0 или 1 и не подвергался предшествующей терапии заболевания на поздней стадии (за исключением ингибитора BRAF/MEK в случае заболевания с мутацией *BRAF*^{V600} и предшествующей адьювантной или неоадьювантной терапии, проведенной в пределах ≥ 4 недели от рандомизации).

Пациентов в когорте А случайным образом приписывали для перекрестного дизайна в одну из шести групп лечения для введения SC инъекции 1,7 мл 165 мг/мл состава пембролизумаба (доза 285 мг), SC инъекции 2,2 мл 130 мг/мл состава пембролизумаба (доза 285 мг) и IV инфузии пембролизумаба 200 мг за первые 3 цикла лечения с последующим 200 мг IV в течение ≤ 35 циклов лечения. Пациентам в когорте А,

которым вводили один из составов, приведенных в таблице 4, вводили пембролизумаб 285 мг подкожно Q3W в разных концентрациях: 130 мг/мл и 165 мг/мл.

Таблица 4. Составы	
130 мг/мл пембролизумаба	165 мг/мл пембролизумаба
7% масс./об. сахарозы	7% масс./об. сахарозы
0,02% масс./об. полисорбата 80	0,02% масс./об. полисорбата 80
10 mM гистидинового буфера	10 mM гистидинового буфера
10 mM L-метионина	10 mM L-метионина

Данные о концентрации в сыворотке от 32 индивидуумов, собранные в циклах 1 (т.е. недели 0-3), 2 (т.е. недели 4-6) и 3 (т.е. недели 7-9) из клинического испытания фазы I использовали для характеристики PK SC пембролизумаба вместе с обширными архивными данными о PK IV пембролизумаба с использованием популяционного анализа PK. Нелинейное моделирование со смешанными эффектами с байесовскими методами использовали для данных фазы 1 с предшествующими данными из ранее разработанной референсной модели PK пембролизумаба. Референсная модель PK пембролизумаба основана на данных PK пембролизумаба, собранных от 2993 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, которым вводили дозы пембролизумаба от 1 до 10 мг/кг Q2W, от 2 до 10 мг/кг Q3W или 200 мг Q3W в клинических исследованиях фазы I или фазы III. Параметры PK фазы абсорбции оценивали для SC введения из данных фазы I, а также оценивали любые различия между двумя концентрациями составов SC. Параметры распределения и элиминации (клиренс (CL), центральный объем распределения (V_c), межкомпарментный клиренс (Q) и периферический объем распределения (V_p)) оценивали с использованием данных фазы 1 и малоинформативных предшествующих данных из референсной модели IV, т.к. ожидают, что эти фазы будут схожими для введения IV и SC. Учитывая небольшой размер выборки и небольшую длительность введений SC в исследовании, т.е. два цикла лечения, параметры, описывающие зависимость от времени и эффекты исходных характеристик пациентов в отношении PK пембролизумаба, являлись фиксированными из ранее разработанной референсной модели PK IV.

С помощью новой популяционной модели PK можно одновременно описывать PK пембролизумаба после введений IV или SC. Конечные расчетные параметры комбинированной популяционной модели PK SC и IV показаны в таблице 5. Фаза абсорбции при введении SC отличалась скоростью абсорбции первого порядка (k_a) и параметрами биодоступность (F). Фазы распределения и элиминации описывали с помощью двухкомпарментной модели с зависящим от времени клиренсом и фиксированным эффектом массы тела, как исторически сложилось в референсной модели PK пембролизумаба. Включение эффекта ковариат для концентрации состава SC или использование разных моделей абсорбции для каждого состава SC не являлись статистически значимыми, что свидетельствует об отсутствии значимых различий

биодоступности и скорости абсорбции между двумя составами SC. Оценка критерия согласия показала отсутствие структурной дискриминации как функции концентрации лекарственного средства или времени. Таким образом, анализ показал, что две концентрации состава SC пембролизумаба действовали схоже по своей PK с расчетной биодоступностью 66% (95% CI: от 58% до 74%). Среднее время до достижения максимальной концентрации в сыворотке при использовании пембролизумаба SC оценивали как 5,5 дней (диапазон от 3 до 14 дней; фигура 2). Кроме того, не наблюдали антител против лекарственных средств (ADA) в исследовании фазы I.

ТАБЛИЦА 5			
Параметр	Значение	% RSE	% CV
Расчетные параметры с использованием данных KEYNOTE-555			
Ка (/сутки)	0,191	13,1	72,2
F (биодоступность)	0,66	6,08	28,2
CL (л/сутки)	0,25	6,28	27,5
Vc (л)	3,39	5,68	24,3
Q (л/сутки)	0,631	14,2	27,5
Vp (л)	2,42	1,03	24,3
Остаточная ошибка	0,161	2,89	
Фиксированные параметры из референсной модели IV			
Максимальный эффект времени в отношении CL	-0,218	-	79,5
TI ₅₀ (день)	65,5	-	
Коэффициент Хилла	2,99	-	
α для CL и Q (фактор аллометрического масштабирования)	0,534	-	
α для Vc и Vp (фактор аллометрического масштабирования)	0,514	-	
Эффект альбумина в отношении CL	-0,849	-	
Эффект eGFR в отношении CL	0,123	-	
Эффект пола в отношении CL	-0,162	-	
Базовый эффект ECOG в отношении CL	-0,0697	-	
Базовый эффект размера опухоли в отношении CL	0,0933	-	
Эффект билирубина в отношении CL	-0,0488	-	
Эффект альбумина в отношении Vc	-0,233	-	
Эффект пола в отношении Vc	-0,131	-	
Эффект типа опухоли (NSCLC против других) в отношении Vc	-0,059	-	

CV, коэффициент вариации межсубъектных распределений параметров; **eGFR**, расчетный уровень клубочковой фильтрации; **NSCLC**, немелкоклеточный рак легких; **RSE**, относительная стандартная ошибка; **TI₅₀**, время, в которое достигают 50% максимального эффекта в отношении клиренса.

^aПредставленные средние популяционные оценки параметров соответствуют типичному пациенту со средними исходными характеристиками.

Результаты исследования фазы 1 показали, что пембролизумаб SC хорошо переносился в течение первых 3 циклов лечения; нарушения кожи и подкожные нарушения являлись, главным образом, от слабых до умеренных (данные не представлены). Об эритемы сообщали 3 пациента при введении пембролизумаба 130 мг/мл SC и 2 пациента при введении пембролизумаба 165 мг/мл SC.

Две тестируемые концентрации состава SC пембролизумаба (130 мг/мл и 165 мг/мл) имели схожую PK абсорбции. Введение SC пембролизумаба хорошо переносилось без возникновения ADA или значимых реакций в месте инъекции. Расчетную биодоступность для подкожного пембролизумаба оценивают как 66% (95% CI, от 58% до 74%).

ПРИМЕР 2

Схема введения пембролизумаба три раза в неделю (Q3W) при многих типах опухолей с учетом оценки с использованием моделирования и симуляции

Пембролизумаб, ингибитор контрольных точек против PD-1, в настоящее время одобренный для использования при многих злокачественных новообразованиях, продемонстрировал безопасность и эффективность при введении в дозе 200 мг или 2 мг/кг Q3W. Надежная характеристика фармакокинетики (PK) пембролизумаба и взаимосвязей воздействие (концентрация)-ответ (E-R) для эффективности и безопасности позволяет использовать подходы на основе моделирования для подтверждения альтернативных путей введения пембролизумаба.

Выбранная схема введения SC пембролизумаба представляет собой 380 мг Q3W. Симуляции PK на основе моделей показала, что доза 380 мг Q3W должна приводить к воздействию, сравнимому с одобренной дозой 200 мг Q3W пембролизумаба, вводимой IV. В принципе, схожее PK-воздействие приводит к схожей эффективности и безопасности пембролизумаба, при условии, что взаимосвязи воздействие-ответ для эффективности и безопасности уже хорошо изучены для пембролизумаба.

Как правило, биоэквивалентность устанавливается между новым предложенным составом/путем введения по сравнению с ранее одобренным составом/путем для того же лекарственного средства, посредством определения того, что PK-воздействие на не более чем 20% отклоняется от референсного/одобренного состава/пути, которое, как ожидают, не будет иметь какого-либо клинически значимого влияния на эффективность или безопасность. Для нижнего предела воздействия, установление не меньшей эффективности является достаточным с использованием общепринятого предела нижней

границы 90% CI вокруг $GMR > 0,8$. Это позволит убедиться в том, что эффективность дозы пембролизумаба, вводимой подкожно ("SC пембролизумаба"), не хуже эффективности дозы пембролизумаба (200 мг Q3W), вводимой IV путем ("IV пембролизумаба").

В случае сравнения SC пембролизумаба и IV пембролизумаба важно отметить ключевые различия, которые изначально существуют в профилях ПК между введениями SC и IV. Как правило, в случае сравнимых доз (скорректированных по биодоступности) концентрации при SC введении постепенно накапливаются в течение ~6 дни, и пиковые концентрации (C_{max}) после SC введения пембролизумаба гораздо ниже C_{max} , достигаемой в конце IV инфузии. В частности, в случае дозы 380 мг Q3W SC ожидают, что C_{max} будет значительно сниженной (на ~60% ниже в цикле 1 и на ~34% ниже в равновесном состоянии), чем C_{max} , достигаемая при 200 мг Q3W IV. Таким образом, в случае выбранной дозы SC нет ожидаемого повышения C_{max} на всем протяжении лечения относительно одобренной дозы 200 мг Q3W. Кроме того, все ПК-воздействия 380 мг Q3W SC пембролизумаба безусловно останутся гораздо ниже в 5 раз большей дозы/воздействия при 10 мг/кг Q2W IV, являющейся наибольшей клинически оцениваемой дозой с установленной безопасностью. Таким образом, профиль безопасности после введения SC 380 мг Q3W SC пембролизумаба вряд ли будет отличаться от профиля безопасности, ранее установленного для идентифицированной дозы 200 мг Q3W IV пембролизумаба, и, таким образом, количественную оценку для верхней границы воздействия далее не проводили.

Симуляции ПК на основе моделей осуществляли для выбора дозы SC, имея целью соответствие профиля SC ПК-воздействия с профилем одобренной дозы 200 мг Q3W и профилей общего воздействия на основе клинического опыта с пембролизумабом IV. Симуляции осуществляли с использованием референсного набора данных для ПК пембролизумаба, включающего 2993 индивидуумов с меланомой или немелкоклеточным раком легких (NSCLC), из объединенного набора данных исследования фазы I и фазы III.

Концентрации пембролизумаба в сыворотке симулировали для доз в диапазоне от 260 мг до 420 мг Q3W пембролизумаба SC и 200 мг Q3W пембролизумаба IV от цикла 1 до цикла 6 (18 недель, достигая равновесного состояния) с использованием комбинированной модели ПК SC и IV (показанной в таблице 5), включая оценочные значения популяционных средних параметров ПК, а также неопределенность этих оценок. При этих исходных симуляциях не учитывали межсубъектную вариабельность. Для каждого индивидуума в наборе данных симулированную остаточную концентрацию к концу интервала между введениями (C_{trough}) и площадь под кривой (AUC) воздействия определяли за цикл 1 (первая доза) и цикл 6 (представляющий равновесное состояние). Параметры ПК C_{trough} и $AUC_{0-3нед}$ свидетельствуют о ПК-воздействии, и их считают определяющими факторами эффективности пембролизумаба. Цикл 1 соответствует ПК-воздействию, достигаемому после введения первой дозы. Цикл 6 соответствует ПК-воздействию, достигаемому в равновесном состоянии, представляющему собой воздействие, которое затем поддерживается на всем протяжении лечения. Геометрическое

среднее (GM) C_{trough} и $AUC_{0-3\text{нед}}$ вычисляли для каждой дозы SC и дозы 200 мг IV пембролизумаба. Затем вычисляли соотношение геометрических средних (GMR) для обоих из этих параметров PK SC против IV пембролизумаба (в виде соотношения GM каждой группы состава) и 90%-ный доверительный интервал (CI) GMR для циклов лечения 1 и 6.

В качестве следующей стадии, для обеспечения надежного выбора дозы SC осуществляли стохастическое моделирование, включая межсубъектную и остаточную вариабельность. Осуществляли 100 параллельных симуляций на референсном наборе данных PK ($N=2993$ индивидуума) для пембролизумаба. Параметры PK C_{trough} , $AUC_{0-3\text{нед}}$ и C_{max} определяли для каждого индивидуума в каждом параллельно симулированном наборе данных и за цикл 1 (первая доза), и в равновесном состоянии. Для каждой параллели GM этих параметров PK определяли для каждой дозы SC и дозы 200 мг IV. GMR симулированной C_{trough} SC против IV вычисляли в циклах 1 и 6. Медиану GMR из 100 параллелей определяли для каждой из симулированных доз SC. Аналогично, различия GM симулированной $AUC_{0-3\text{нед}}$ и C_{max} (в виде процентной доли относительно IV) также определяли для всех симулированных доз SC в циклах 1 и 6.

И наконец, осуществляли дополнительный набор симуляций, включая оценки GMR параметров PK SC:IV на протяжении лечения в условиях клинического испытания для подтверждения адекватности выбранной дозы SC. Целью этих симуляций в клиническом испытании являлась оценка не меньшей эффективности C_{trough} выбранной дозы SC против IV пембролизумаба. План симуляций включал 2000 параллельных исследований с размером выборки 228 индивидуумов на исследование (выбрано случайным образом с заменой из референсного набора данных PK для 2993 индивидуумов) с рандомизацией 2:1 для SC:IV (т.е. размер выборки и соотношение рандомизации, выбранное в формальном вычислении мощности для не меньшей эффективности C_{trough} в исследовании фазы III). Для каждого симулируемого исследования определяли параметр PK C_{trough} для всех индивидуумов для каждого цикла лечения от цикла 1 (первая доза) до цикла 6 (равновесное состояние), а затем вычисляли GMR симулируемой C_{trough} SC против IV и ассоциированный 90% CI, как описано выше. Затем GMR SC:IV и границы 90% CI для каждого цикла суммировали с использованием медианных значений среди 2000 симулированных исследований.

Симуляции показали, что все дозы от 280 мг до 420 мг пембролизумаба имели популяционное среднее соотношения SC:IV C_{trough} более 1. См. фигуры 3А и 3В. На фигуре 3А показан популяционный средний уровень C_{trough} среди симулированных доз SC в цикле 1. На фигуре 3В показан популяционный средний уровень C_{trough} в равновесном состоянии.

Ожидают, что эффективность будет сохраняться в случае SC пембролизумаба в дозе 380 мг Q3W с учетом следующего:

Ожидают, что C_{trough} в дозе 380 мг Q3W SC будет на ~30% выше 200 мг Q3W IV на всем протяжении лечения. Кроме того, распределения C_{trough} в значительной степени

перекрываются между SC и IV в цикле 1 и равновесном состоянии. См. фигуры 4А и 4В.

Доза 380 мг Q3W SC приводила к общему сравнимому воздействию $AUC_{0-3нед.}$ для введения SC и IV в цикле 1 и равновесном состоянии.

Ожидают, что безопасность будет сохраняться в случае SC пембролизумаба в дозе 380 мг с учетом следующего:

Ожидают, что C_{max} будет значительно снижена (на ~60% ниже в цикле 1 и на ~34% ниже в равновесном состоянии) относительно C_{max} , достигаемой при 200 мг Q3W IV. Таким образом, нет повышения, ожидаемого для C_{max} на всем протяжении лечения относительно одобренной дозы 200 мг Q3W IV.

Все SC воздействие (C_{max} , C_{avg} , C_{trough}) за интервал между введениями в 3 недели и на всем протяжении лечения, как правило, будет оставаться ниже C_{max} и начальных концентраций 200 мг Q3W IV и гораздо ниже наибольшей дозы/воздействия из клинического опыта и установленной безопасности (т.е. 10 мг/кг Q2W).

На фигурах 4А и 4В обобщены результаты популяционной симуляции, включая вариабельность C_{trough} для дозы 380 мг Q3W SC и 200 мг IV пембролизумаба. Симуляции показали, что доза 380 мг SC приводит к диапазону C_{trough} у разных пациентов, который, как правило, перекрывается с дозой 200 мг IV. На фигурах 4А и 4В показано распределение (мединана, 5-ый, 25-ый, 75-ый и 95-ый процентиля) C_{trough} в цикле 1 и равновесном состоянии, соответственно, с использованием симуляции PK на основе моделей в дозе 380 мг SC и 200 мг IV пембролизумаба. Показана симулированная C_{trough} у 2993 индивидуумов из 100 параллельных симулированных наборов данных. На фигуре 5 обобщены результаты симуляции клинического испытания для C_{trough} в случае 380 мг Q3W SC и 200 мг IV пембролизумаба. Симуляции показали, что в дозе 380 мг Q3W SC пембролизумаба GMR и нижняя граница 90% CI GMR SC/IV остаточных концентраций составляют >1 среди всех циклов 1-6. На фигуре 5 показаны GMR и 90% CI SC/IV C_{trough} в циклах 1-6 (равновесное состояние) с использованием симуляции PK на основе моделей в дозе 380 мг SC и 200 мг IV пембролизумаба. GMR, нижнюю и верхнюю границу 90% CI определяли для каждого исследования, и показан 50-ый процентиль этих показателей среди 2000 параллельных симулированных исследований. На фигуре 6 обобщены результаты симуляции клинического испытания для $AUC_{0-3нед.}$ для дозы 380 мг Q3W SC и 200 мг IV пембролизумаба. Симуляции показали, что доза 380 мг Q3W SC приводила к GMR SC/IV AUC воздействия >0,95 и нижней границе 90% CI GMR SC/IV AUC воздействия >0,8 среди всех циклов 1-6. На фигуре 6 показаны GMR и 90% CI SC/IV $AUC_{0-3нед.}$ из циклов 1-6 (равновесное состояние) с использованием симуляции PK на основе моделей в дозе 380 мг SC и 200 мг IV пембролизумаба. Показаны GMR, нижняя и верхняя граница 90% CI, определенные для каждого исследования, и 50-ый процентиль этих показателей среди 2000 параллельных симулированных исследований.

В целом, модельные симуляции, как показано на фигурах 3А, 3В, 4А, 4В, 5 и 6, свидетельствуют о том, что доза 380 мг Q3W пембролизумаба, вводимая SC, должна приводить к оптимальному профилю воздействия PK, соответствующему профилю

одобренной дозы 200 мг Q3W пембролизумаба IV, таким образом, поддерживая эффективность, также оставаясь в пределах клинической безопасности.

ПРИМЕР 3

Рандомизированное открытое исследование фазы 3 для изучения фармакокинетики и безопасности подкожного пембролизумаба против внутривенного пембролизумаба, вводимого с двухкомпонентной химиотерапии соединениями платины при лечении первой линии у участников с метастатическим плоскоклеточным или неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легких

В этом клиническом исследовании будут оценивать пембролизумаб SC как терапию первой линии в лечении метастатического плоскоклеточного и неплоскоклеточного NSCLC посредством оценки ПК, безопасности и эффективности пембролизумаба при введении в виде SC инъекции Q3W в комбинации со стандартной химиотерапией.

Пембролизумаб в настоящее время показан для лечения ряда типов опухолей, включая плоскоклеточный и неплоскоклеточный NSCLC в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией. Взрослые пациенты в настоящее время подлежат лечению пембролизумабом в дозе IV 200 мг каждые 3 недели (Q3W) или 400 мг каждые 6 недель (Q6W). Однако существует большой запрос на составы SC, при этом более 80% пациентов предпочитают введение SC по сравнению с IV. SC состав пембролизумаба разработан для использования в качестве альтернативы IV составу пембролизумаба. В этом исследовании введение SC состава пембролизумаба будут осуществлять с использованием высокой концентрации пембролизумаба (165 мг/мл) в 2 стандартных заранее наполненных шприцах с общей дозой 380 мг, при этом каждый шприц содержит объем 1,15 мл с 190 мг пембролизумаба. Преимущества SC введения включают экономию времени для пациентов и медицинского персонала, удобство, сниженные затраты на введение, простота введения и снижение нагрузки на ресурсы здравоохранения. Кроме того, вариант введения SC будет снижать "время в кресле" для пациента, таким образом, позволяя инфузионным центрам лечить большее количество пациентов.

Дизайн исследования

Это рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование фазы 3 с активным контролем, с параллельными группами пембролизумаба SC, вводимого с двухкомпонентной химиотерапией препаратами платины (группа А), против пембролизумаба IV, вводимого с двухкомпонентной химиотерапией препаратами платины (группа В), на 450 участниках с метастатическим плоскоклеточным или неплоскоклеточным NSCLC. Участники должны иметь недавно диагностированный, неподвергнутый лечению NSCLC стадии IV, ECOG PS от 0 до 1, без текущего пневмонита или интерстициальной болезни легких при включении в исследование. После подписания информированного согласия кандидатов в участники будут подвергаться скринингу по всем критериям пригодности. Подходящих участников будут случайным образом приписывать в исследовательскую группу вмешательства в соотношении 2:1 (группа А и группа В).

Схему дизайна исследования можно найти на фигуре 7. Группы в исследовании являются следующими:

Группа А - Участникам будут вводить до 35 циклов 380 мг пембролизумаба SC Q3W, вводимого с двухкомпонентной химиотерапией препаратами платины

Группа В - Участники будут вводить до 35 циклов 200 мг пембролизумаба IV Q3W, вводимого с двухкомпонентной химиотерапией препаратами платины

Двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины:

Участникам с плоскоклеточным NSCLC будут вводить 4 цикла карбоплатина в комбинации с таксаном (паклитакселом/наб-паклитакселом).

Участникам с неплоскоклеточным NSCLC будут вводить 4 цикла пеметрекседа с платиной (цисплатином/карбоплатином) с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом до прогрессирования, непереносимого АЕ или прекращения участия по решению участника или лечащего врача.

Группы вмешательства и длительность являются следующими:

Группа	Препарат	Доза	Частота введения	Путь введения	Период лечения
Группа А	Пембролизумаб SC	380 мг	Q3W	SC	До 35 циклов
Группа В	Пембролизумаб IV	200 мг	Q3W	IV	До 35 циклов
Группы А и В (плоскоклеточная гистология)	Паклитаксел	200 мг/м ²	Q3W	IV	4 цикла
Группы А и В (плоскоклеточная гистология)	Наб-паклитаксел	100 мг/м ²	Дни 1, 8 и 15 каждого 3-недельного цикла	IV	4 цикла
Группы А и В (плоскоклеточная и неплоскоклеточная гистология)	Карбоплатин	Плоскоклеточный: AUC 6 мг/мл/мин Неплоскоклеточный: QUC 5 мг/мл/мин	Q3W	IV	4 цикла
Группы А и В (неплоскоклеточная гистология)	Цисплатин	75 мг/м ²	Q3W	IV	4 cycles

гистология)					
Группы А и В (неплоскоклеточная гистология)	Пеметрексед	500 мг/м ²	Q3W	IV	До прогрессир ования, неперенос имого АЕ, по решению участника или лечащего врача

Критерии включения

Участники подходят для включения в исследование, только если удовлетворены все следующие критерии:

Участник имеет патологически (гистологически или цитологически) подтвержденный диагноз плоскоклеточного или неплоскоклеточного NSCLC.

Участник имеет плоскоклеточный или неплоскоклеточный NSCLC стадии IV (Т любой, N любой, M1a, M1b или M1c - Американский объединенный онкологический комитет, 8-ое издание).

Участник имеет подтверждение того, что EGFR-, ALK- или ROS1-направленная терапия не показана (задокументировано отсутствие опухоли-активирующих мутаций EGFR, **И** отсутствие перестановки генов ALK и ROS1, **ИЛИ** наличие мутации KRAS) при неплоскоклеточном NSCLC, а также смешанном неплоскоклеточном/плоскоклеточном NSCLC. Участникам с исключительно плоскоклеточным NSCLC не требуется тестирование.

Участника не подвергали предшествующему системному лечению их метастатического NSCLC. Участники, которых подвергали адъювантной или неоадъювантной терапии, подходят, если адъювантная/неоадъювантная терапия завершена по меньшей мере за 12 месяцев до развития метастатического заболевания.

Участник имеет возраст по меньшей мере 18 лет.

Участник имеет статус по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG PS) 0 или 1 (что оценивают в пределах 7 дни до рандомизации)

Участник предоставляет задокументированное информированное согласие на участие в исследовании.

Участник имеет измеримое заболевание по RECIST 1.1, что оценивает местный исследователь/рентгенолог. Очаги, расположенные в ранее облученной области, считают измеримыми, если показано прогрессирование в таких очагах.

Участник предоставляет архивный образец ткани опухоли или недавно полученный толстоигольный или инцизионный биоптат опухолевого очага, ранее не облученного, для определения статуса PD-L1 перед рандомизацией.

Участник имеет приемлемое состояние функций внутренних органов.

Женщина-участница подходит для участия, если она не беременна, не кормит грудью и согласна следовать конкретному руководству по контрацепции в течение периода лечения и конкретного количества дней впоследствии.

Цели исследования

Первичными целями исследования являются сравнения $AUC_{0-3\text{нед}}$ цикла 1 и C_{trough} в конце цикла 6 для пембролизумаба SC против пембролизумаба IV, вводимого с двухкомпонентной химиотерапией препаратами платины. Не меньшую эффективность будут оценивать с использованием границы не меньшей эффективности 0,8.

Эффективность будут оценивать с помощью ORR, DOR и PFS по RECIST 1.1, что определяют посредством независимой централизованной оценки в слепом режиме (BICR), и OS.

<i>Первичная цель</i>	<i>Измеренная конечная точка</i>
Сравнение AUC между пембролизумабом SC и пембролизумабом IV	AUC_{0-3} недели цикла 1
Сравнение C_{trough} между пембролизумабом SC и пембролизумабом IV	C_{trough} в конце цикла 6
<i>Вторичные цели</i>	<i>Измеренная конечная точка</i>
Оценка пембролизумаба SC и пембролизумаба IV в отношении ORR по RECIST 1.1, что определяют посредством BICR	OR:CR или PR
Оценка воздействия пембролизумаба SC по сравнению с пембролизумабом IV	Цикл 1: C_{trough} , C_{max} Цикл 6: $AUC_{0-3\text{нед}}$, C_{max}
Оценка безопасности и переносимости пембролизумаба SC по сравнению с пембролизумабом IV	АЕ Прекращение исследуемого лечения по причине АЕ
Оценка пембролизумаба SC и пембролизумаба IV в отношении PFS по RECIST 1.1, что определяют посредством BICR	PFS: время от рандомизации до первого задокументированного прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет первым
Оценка пембролизумаба SC и	OS: время от рандомизации до смерти по

пембролизумаба IV в отношении OS	любой причине
Оценка пембролизумаба SC и пембролизумаба IV в отношении DOR по RECIST 1.1, что определяют посредством BICR	DOR: время от первого ответа (CR или PR) до последующего прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что произойдет первым
Оценка развития ADA после введения пембролизумаба SC по сравнению с пембролизумабом IV	Уровни антител против пембролизумаба

Фармакокинетические параметры для измерения не меньшей эффективности

AUC (или C_{avg}) воздействия является важным параметром PK для сравнения составов SC и IV по общим перспективам воздействия и безопасности. $AUC_{0-3нед.}$ цикла 1 будет наиболее консервативной мерой воздействия для обеспечения не меньшая эффективности воздействия SC относительно IV непосредственно после начала лечения. Таким образом, в этом исследовании $AUC_{0-3нед.}$ цикла 1 предлагают в качестве одной из первичных конечных точек. Воздействие в цикле 1 является прогностическим для воздействия в равновесном состоянии; модель PK пембролизумаба можно использовать для прогнозирования воздействия в равновесном состоянии в случае SC с учетом данных в конце цикла 1. Кроме того, ожидают, что накопление после многократного введения SC будет выше такового при IV. Таким образом, демонстрация не меньшей эффективности AUC воздействия в цикле 1 также будет означать не меньшую эффективность в равновесном состоянии. Не ожидают, что более высокое AUC воздействия в равновесном состоянии по причине накопления после дозы 380 мг SC будет превышать установленную границу клинической безопасности для пембролизумаба (т.е. воздействие при 10 мг/кг Q2W). Таким образом, AUC воздействия, совпадающее в цикле 1, является достаточным.

Фармакологическая активность mAb опосредована прямым взаимодействием со специфической мишенью, и, таким образом, насыщение мишени можно использовать в качестве суррогата для максимальной фармакологической и терапевтической активности. Пембролизумаб проявляет свое действие посредством блокады рецепторов PD-1, экспрессирующихся на иммунных клетках, и ожидают, что эффективная доза будет определяться уровнем воздействия, необходимым для насыщения мишени PD-1 на иммунных клетках. Таким образом, разумно ожидать, что терапевтическая активность будет сохраняться при условии, что концентрации лекарственного средства остаются выше необходимого для насыщения мишени, независимо от состава или схемы введения. Воздействие при одобренной дозе 200 мг IV поддерживает насыщение мишени и, таким образом, эффективность на всем протяжении 3-недельного интервала между введениями. Таким образом, C_{trough} , концентрацию в конце интервала между введениями при одобренной дозе 200 мг Q3W IV, можно считать пороговым значением, поддержание концентраций выше которого должно поддерживать эффективность пембролизумаба.

Равновесного состояния PK для пембролизумаба достигают к циклу 6 (~18 недель), и воздействие в цикле 6 будет воздействием, сохраняется в течение остальной части лечения. Таким образом, демонстрация не меньшей эффективности C_{trough} в цикле 6 позволит сделать вывод о том, что с использованием SC пембролизумаба эффективность будет сохраняться схожей с эффективностью при IV.

Доза SC

Запланированная доза пембролизумаба SC в этом исследовании составляет 380 мг Q3W. Учитывая данные для KEYNOTE-555 когорты A, биодоступность пембролизумаба SC оценивают как 64% (95% CI: от 54% до 74%). Симуляции PK на основе моделей свидетельствует о том, что доза 380 мг будет приводить к воздействию, сравнимому с одобренной дозой 200 мг пембролизумаба IV (см. примеры 1 и 2 выше).

Для обеспечения выбора надежной дозы SC симуляции среднего уровня и стохастические симуляции (с учетом вариабельности) осуществляли с использованием оценок параметров PK из комбинированной модели PK SC и IV. PK пембролизумаба симулировали для доз SC в диапазоне от 320 мг до 420 мг Q3W и 200 мг Q3W IV от цикла 1 (первая доза) до цикла 6 (соответствующего равновесному состоянию) с использованием оценок типичных значений параметров PK, эффектов ковариат, межсубъектной вариабельности и остаточной ошибки. Параметры PK C_{trough} , $AUC_{0-3нед}$ и C_{max} определяли для каждого участника за цикл 1 (первая доза) и в равновесном состоянии (цикл 6). GM этих параметров PK определяли при каждой дозе SC и дозе 200 мг IV. GMR симулируемой C_{trough} и AUC SC против IV вычисляли в циклах 1 и 6 для каждой из симулируемых доз SC.

Ожидают, что эффективность будет сохраняться в случае SC пембролизумаба при выбранной дозе 380 мг Q3W. В частности, ожидают, что C_{trough} при дозе 380 мг Q3W SC будет на ~30% выше, чем в случае 200 мг Q3W IV, на всем протяжении лечения. Кроме того, распределения C_{trough} в значительной степени перекрываются между SC и IV в цикле 1 и равновесном состоянии. Доза 380 мг Q3W SC приводит к общему сравнимому $AUC_{0-3нед}$ воздействию при введении SC и IV в цикле 1 и равновесном состоянии.

Ожидают, что безопасность будет сохраняться в случае SC пембролизумаба в выбранной дозе. Ключевые различия изначально существуют в профилях PK между введениями SC и IV. Концентрации постепенно накапливаются за ~6 дней после SC введения пембролизумаба, и C_{max} гораздо ниже C_{max} , достигаемой в конце IV инфузии (в SC дозах, скорректированных по биодоступности). В частности, в случае дозы 380 мг Q3W SC ожидают, что C_{max} будет значительно снижена (на ~60% ниже в цикле 1 и на ~34% ниже в равновесном состоянии) по сравнению с C_{max} , достигаемой при дозе 200 мг Q3W IV. Таким образом, не ожидают повышения C_{max} на всем протяжении лечения относительно одобренной дозы 200 мг Q3W IV. Все воздействия SC (C_{max} , C_{avg} , C_{trough}) за 3-недельный интервал между введениями и на всем протяжении лечения, как правило, будут оставаться ниже C_{max} и начальных концентрациях 200 мг Q3W IV и гораздо ниже наибольшей дозы/воздействия из клинического опыта и установленной безопасности (т.е.

10 мг/кг Q2W).

В целом, симуляции на основе моделей свидетельствуют о том, что доза 380 мг Q3W пембролизумаба, вводимого SC, будет приводить к оптимальному профилю PK-воздействия, соответствующего профилю одобренной дозы 200 мг Q3W пембролизумаба IV, таким образом, поддерживая эффективность, также оставаясь в пределах границы клинической безопасности.

Доза химиотерапии

Химиотерапевтическое лечение, используемое в этом исследовании, представляет собой хорошо известные схемы лечения плоскоклеточного (карбоплатин с паклитакселом или наб-паклитакселом) или неплоскоклеточного (пеметрексед и карбоплатин или цисплатин) NSCLC, как описано выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно раз в три недели, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или

(b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно.

2. Способ лечения злокачественного новообразования у пациента-человека, включающий подкожное введение пациенту приблизительно раз в три недели дозы антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, составляющей по меньшей мере в 1,6 раз больше дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LC) LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 1, 2 и 3, соответственно, и CDR тяжелой цепи (HC) HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 6, 7 и 8, соответственно; или

(b) CDR легкой цепи LC-CDR1, LC-CDR2 и LC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 11, 12 и 13, соответственно, и CDR тяжелой цепи HC-CDR1, HC-CDR2 и HC-CDR3, содержащие последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 14, 15 и 16, соответственно.

3. Способ по п.1 или 2, где биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 64%.

4. Способ по п.1 или 2, где биодоступность антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента составляет по меньшей мере 66%.

5. Способ по п.2, где доза составляет в 1,9 раз больше дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

6. Способ по любому из пп.2-5, где подкожное введение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к C_{trough} , являющейся такой же или больше C_{trough} дозы 200 мг или 2 мг/кг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводимой внутривенным (IV) путем введения.

7. Способ по п.6, где подкожное введение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к соотношению подкожной C_{trough} и IV C_{trough} по меньшей мере 1.

8. Способ по любому из пп.6-7, где подкожное введение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента приводит к соотношению подкожной C_{trough} и IV C_{trough} от 1,0 до 1,6.

9. Способ по любому из пп.6-8, где доза, вводимая IV путем введения, составляет 200 мг.

10. Способ по любому из пп.1-9, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 9, или вариант SEQ ID NO: 9, и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую:

(i) последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 4, или вариант SEQ ID NO: 4,

(ii) последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 22, или вариант SEQ ID NO: 22, или

(iii) последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 23, или вариант SEQ ID NO: 23.

11. Способ по любому из пп.1-10, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 9, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 4.

12. Способ по любому из пп.1-10, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным антителом, содержащим:

(a) тяжелую цепь, содержащую последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 10, или вариант SEQ ID NO: 10, и

(b) легкую цепь, содержащую последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 5, вариант SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 24, вариант SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 или вариант SEQ ID NO: 25.

13. Способ по любому из пп.1-12, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является моноклональным антителом, содержащим тяжелую цепь, содержащую последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую последовательность аминокислот, приведенную в SEQ ID NO: 5.

14. Способ по любому из пп.1-13, где злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из: меланомы, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака головы и шеи, уротелиального рака, рака молочной железы, злокачественного новообразования желудочно-кишечного тракта, аденокарциномы

пищеводно-желудочного перехода, множественной миеломы, печеночноклеточного рака, неходжкинской лимфомы, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, рака почки, лимфомы Ходжкина, мезотелиомы, рака яичников, рака пищевода, рака анального канала, рака желчных протоков, колоректального рака, рака шейки матки, рака эндометрия, плоскоклеточного рака кожи, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, глиобластомы, карциномы из клеток Меркеля и рака слюнных желез.

15. Способ по любому из пп.1-14, где пациент имеет опухоль с высокой мутационной нагрузкой.

16. Способ по любому из пп.1-14, где пациент имеет солидную опухоль с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований.

17. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является нерезектабельной или метастатической меланомой.

18. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является метастатическим немелкоклеточным раком легких (NSCLC).

19. Способ по п.18, где пациент имеет опухоль с экспрессией PD-L1, измеренной с помощью показателя пропорции опухоли (TPS) $\geq 1\%$, и его ранее не подвергали лечению с использованием химиотерапии препаратами платины.

20. Способ по п.18, где пациент имеет опухоль с экспрессией PD-L1, измеренной с помощью показателя пропорции опухоли (TPS) $\geq 1\%$, и его ранее подвергали лечению с использованием химиотерапии препаратами платины.

21. Способ по любому из пп.19-20, где опухоль пациента не имеет геномных aberrаций EGFR или ALK.

22. Способ по любому из пп.18-21, где способ дополнительно включает введение пациенту пеметрекседа и химиотерапии препаратами платины.

23. Способ по п.22, где пациент имеет неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легких, и пациенту вводят пеметрексед в количестве 500 мг/м^2 приблизительно каждый 21 день.

24. Способ по п.22 или 23, дополнительно включающий введение пациенту от приблизительно 400 мкг до приблизительно 1000 мкг фолиевой кислоты раз в сутки, начиная за приблизительно 7 дней до введения пациенту пеметрекседа и продолжая до приблизительно 21 дня после введения пациенту последней дозы пеметрекседа.

25. Способ по любому из пп.22-24, дополнительно включающий введение пациенту приблизительно 1 мг витамина B12 за приблизительно 1 неделю до первого введения пеметрекседа и приблизительно каждые три цикла введения пеметрекседа.

26. Способ по любому из пп.22-25, дополнительно включающий введение пациенту дексаметазона дважды в сутки в день до введения пеметрекседа, в день введения пеметрекседа и в день после введения пеметрекседа.

27. Способ по п.18, где NSCLC является плоскоклеточным, и пациента также лечат

карбоплатином и паклитакселом или наб-паклитакселом.

28. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (HNSCC).

29. Способ по любому из пп.1-14, где: (1) пациент является взрослым, и злокачественное новообразование является рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (сНЛ), или (2) пациент является пациентом детского возраста, и злокачественное новообразование является рефрактерной сНЛ или сНЛ, рецидивирующей после 2 или более линий терапии сНЛ.

30. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой.

31. Способ по п.30, где опухоль пациента экспрессирует PD-L1, что измеряют по комбинированному положительному показателю (CPS) ≥ 10 .

32. Способ по п.30, где пациент не пригоден для химиотерапии препаратами платины или имеет прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии препаратами платины или в пределах 12 месяцев от неoadьювантного или адьювантного лечения химиотерапией препаратами платины.

33. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является местнораспространенным или метастатическим раком желудка или аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода.

34. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является раком шейки матки.

35. Способ по п.34, где рак шейки матки является рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, и пациент имел прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии.

36. Способ по п.33, 34 или 35, где опухоль пациента экспрессирует PD-L1, что измеряют по комбинированному положительному показателю (CPS) ≥ 1 .

37. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (PMBCL).

38. Способ по п.37, где пациент имеет рефрактерную PMBCL или рецидив после 2 или более предшествующих линий терапии.

39. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является резецированной меланомой стадии IB, IC или III.

40. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является печеночноклеточной карциномой.

41. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является почечноклеточной карциномой (RCC).

42. Способ по п.40, где злокачественное новообразование является светлоклеточной RCC на поздней стадии.

43. Способ по любому из пп.1-14, где злокачественное новообразование является рецидивирующей, местнораспространенной или метастатической карциномой из клеток

Меркеля (МСС).

44. Способ по любому из пп.1-43, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является пембролизумабом.

45. Способ по любому из пп.1-43, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент является вариантом пембролизумаба.

46. Способ по любому из пп.1-45, где пациенту вводят от 320 до 420 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

47. Способ по любому из пп.1-46, где пациенту вводят 320 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

48. Способ по любому из пп.1-46, где пациенту вводят 340 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

49. Способ по любому из пп.1-46, где пациенту вводят 360 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

50. Способ по любому из пп.1-46, где пациенту вводят 370 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

51. Способ по любому из пп.1-46, где пациенту вводят 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

52. Способ по любому из пп.1-46, где пациенту вводят 400 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

53. Способ по любому из пп.1-46, где пациенту вводят 420 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

54. Способ по любому из пп.1-53, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде композиции, содержащей 130 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

55. Способ по любому из пп.1-53, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде композиции, содержащей 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

56. Способ по п.54 или 55, где композиция дополнительно содержит 10 mM L-метионина, 10 mM гистидина, pH 5,5, 7% сахарозы и 0,02% полисорбата 80.

57. Способ по любому из пп.2-56, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят пациенту раз в три недели.

58. Способ по любому из пп.1-57, где антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в одной или более инъекциях.

59. Способ по любому из пп.1-46, 51, 54 и 56-58, где 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят в виде композиции, содержащей 130 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, в одной инъекции.

60. Способ по любому из пп.1-46, 51, 54 и 56-58, где 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят в виде композиции, содержащей 130 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, в двух инъекциях.

61. Способ по любому из пп.1-46, 51, 55 и 56-58, где 380 мг антитела против PD-1

или его антигенсвязывающего фрагмента вводят в виде композиции, содержащей 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, в одной инъекции.

62. Способ по любому из пп.1-46, 51, 55 и 56-58, где 380 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят в виде композиции, содержащей 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, в двух инъекциях.

63. Способ по п.62, где 190 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента вводят в каждой из двух инъекциях.

64. Способ по п.63, где 1,15 мл композиции, содержащей 165 мг/мл антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, вводят в каждой из двух инъекциях.

65. Набор для лечения пациента со злокачественным новообразованием, содержащий:

(а) композицию для подкожной инъекции, содержащую от приблизительно 280 мг до приблизительно 450 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащуюся в одном или более заранее наполненных шприцах, и

(б) инструкции по использованию антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе по любому из пп.1-64.

66. Набор по п.65, где антитело против PD-1 является пембролизумабом.

67. Набор по любому из пп.65-66, где композиция содержит 130 мг/мл пембролизумаба или 165 мг/мл пембролизумаба.

68. Набор по любому из пп.65-67, где 380 мг пембролизумаба содержатся в одном заранее наполненном шприце.

69. Набор по любому из пп.65-67, где 380 мг пембролизумаба содержатся в двух заранее наполненных шприцах.

70. Набор по п.69, где каждый заранее наполненный шприц содержит 190 мг пембролизумаба.

71. Применение набора по любому из пп.65-70 для лечения индивидуума, страдающего злокачественным новообразованием.

72. Применение антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе лечения злокачественного новообразования по любому из пп.1-64.

73. Применение приблизительно от 280 до 450 мг антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента в способе лечения злокачественного новообразования по любому из пп.1-64.

74. Антитело против PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способе лечения злокачественного новообразования по любому из пп.1-64.

77. Применение по п.71, где злокачественное новообразование является меланомой, немелкоклеточным раком легких, плоскоклеточным раком головы и шеи, классической лимфомой Ходжкина, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, уротелиальной карциномой, злокачественным новообразованием с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом репарации ошибочно

спаренных оснований, раком желудка, раком пищевода, раком шейки матки, печеночноклеточной карциномой, карциномой из клеток Меркеля, почечноклеточной карциномой, карциномой эндометрия, злокачественным новообразованием, отличающимся опухолью, имеющей высокую мутационную нагрузку, плоскоклеточной карциномой кожи или тройным негативным раком молочной железы.

По доверенности

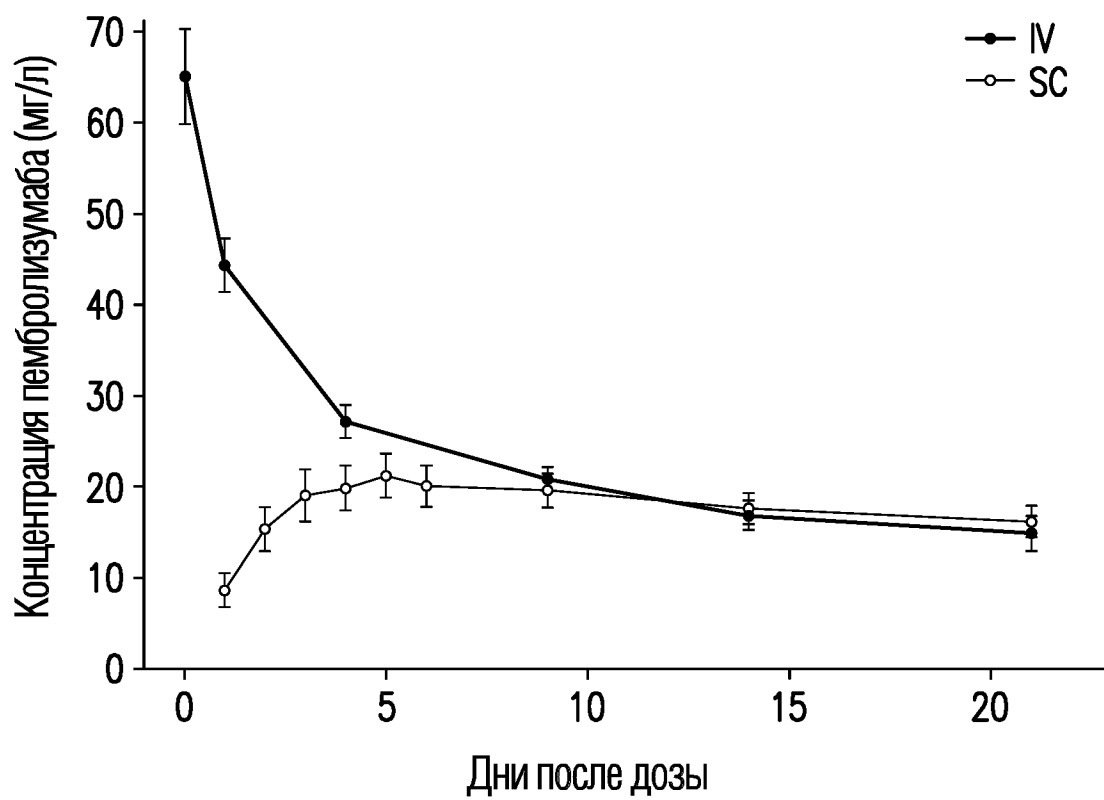
Легкая цепь пембролизумаба

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFLTTISSL
EPEDFAVYYCQHSRDLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:5).

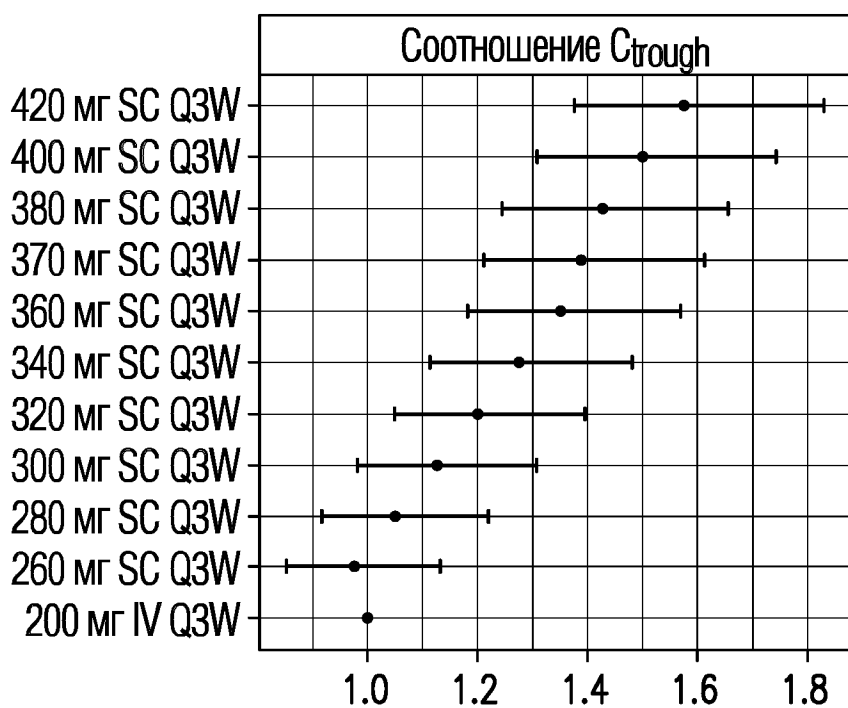
Тяжелая цепь пембролизумаба

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSS
TTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE
FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:10).

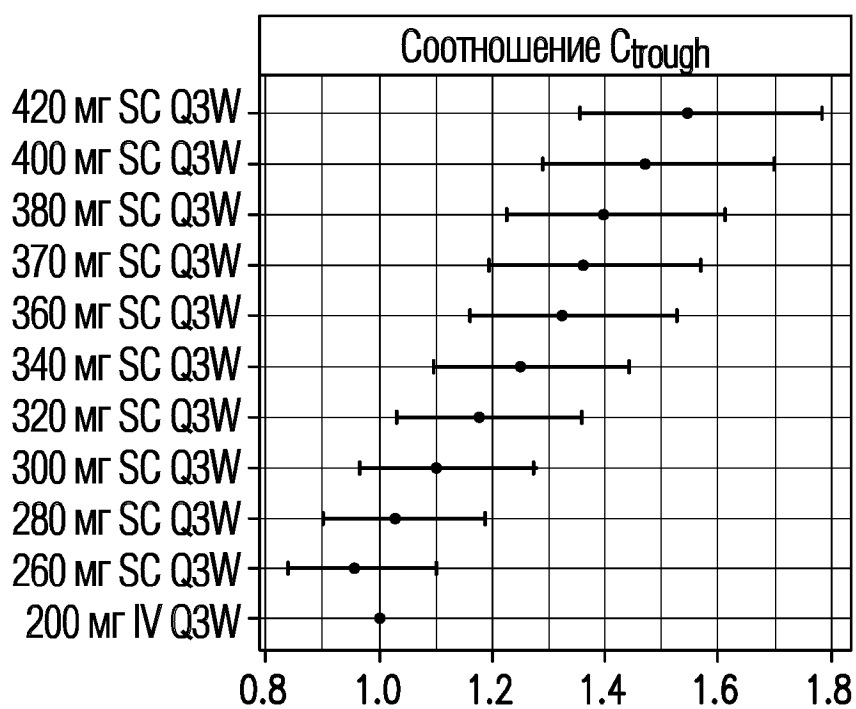
ФИГ. 1



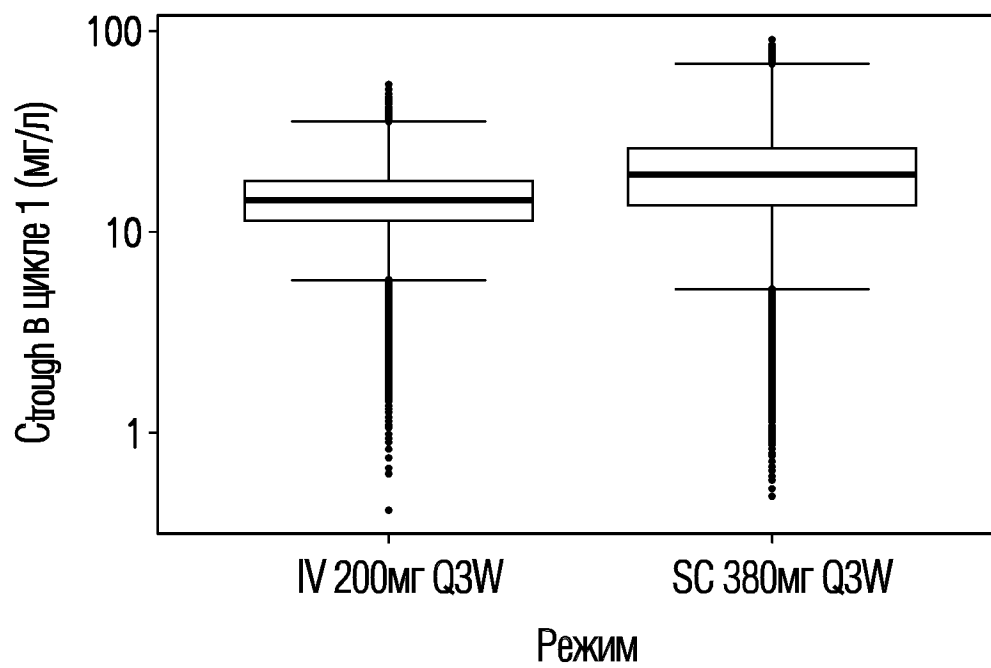
ФИГ. 2



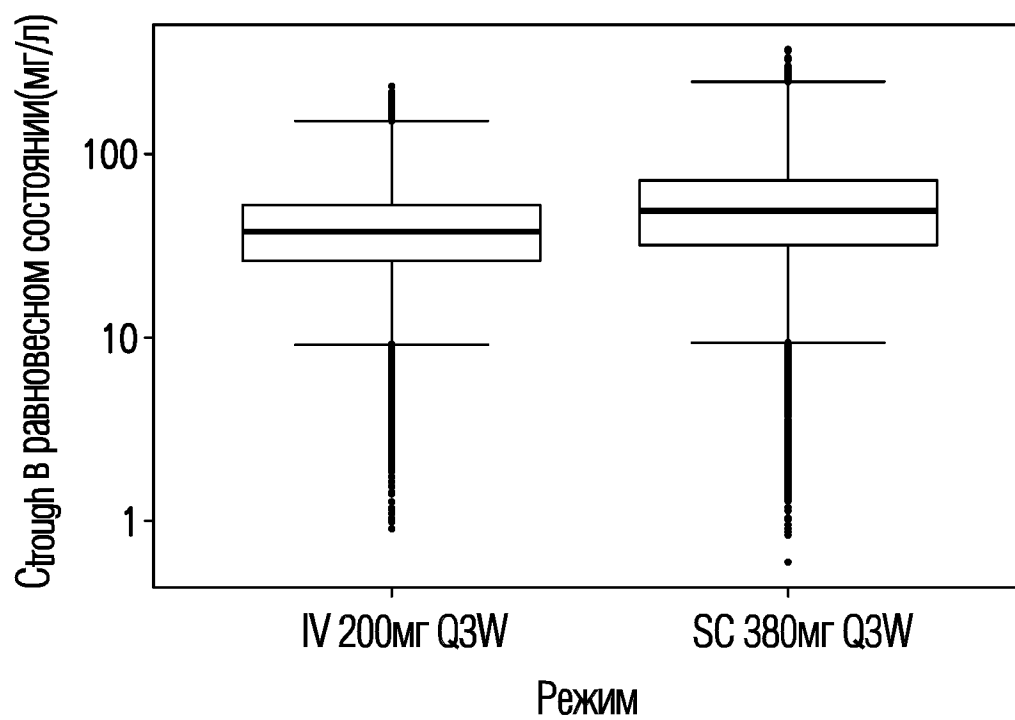
ФИГ. 3А



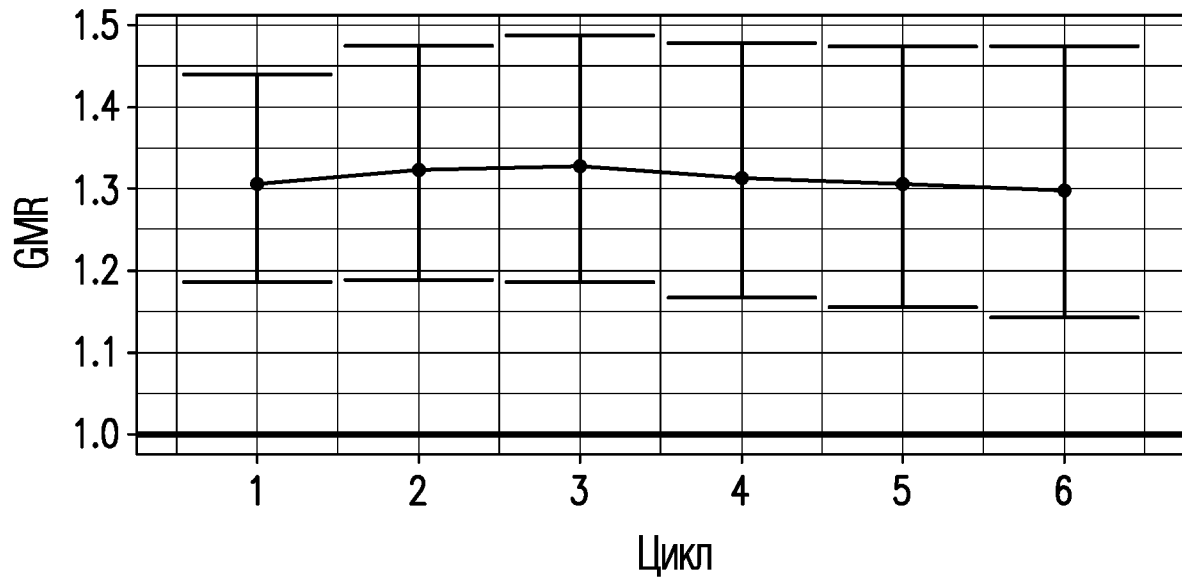
ФИГ. 3В



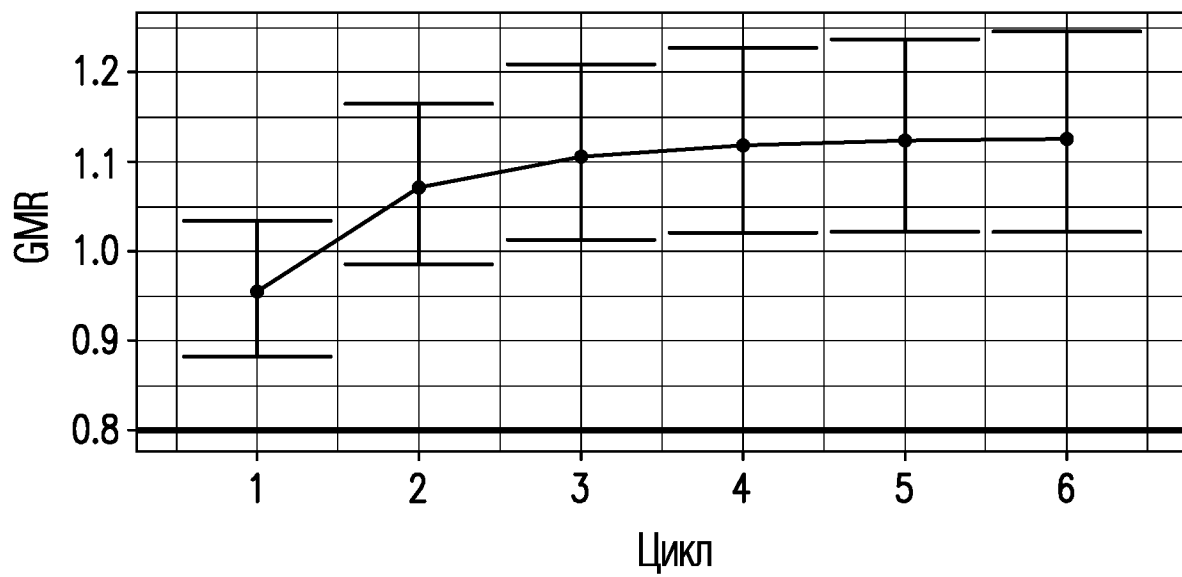
ФИГ. 4А



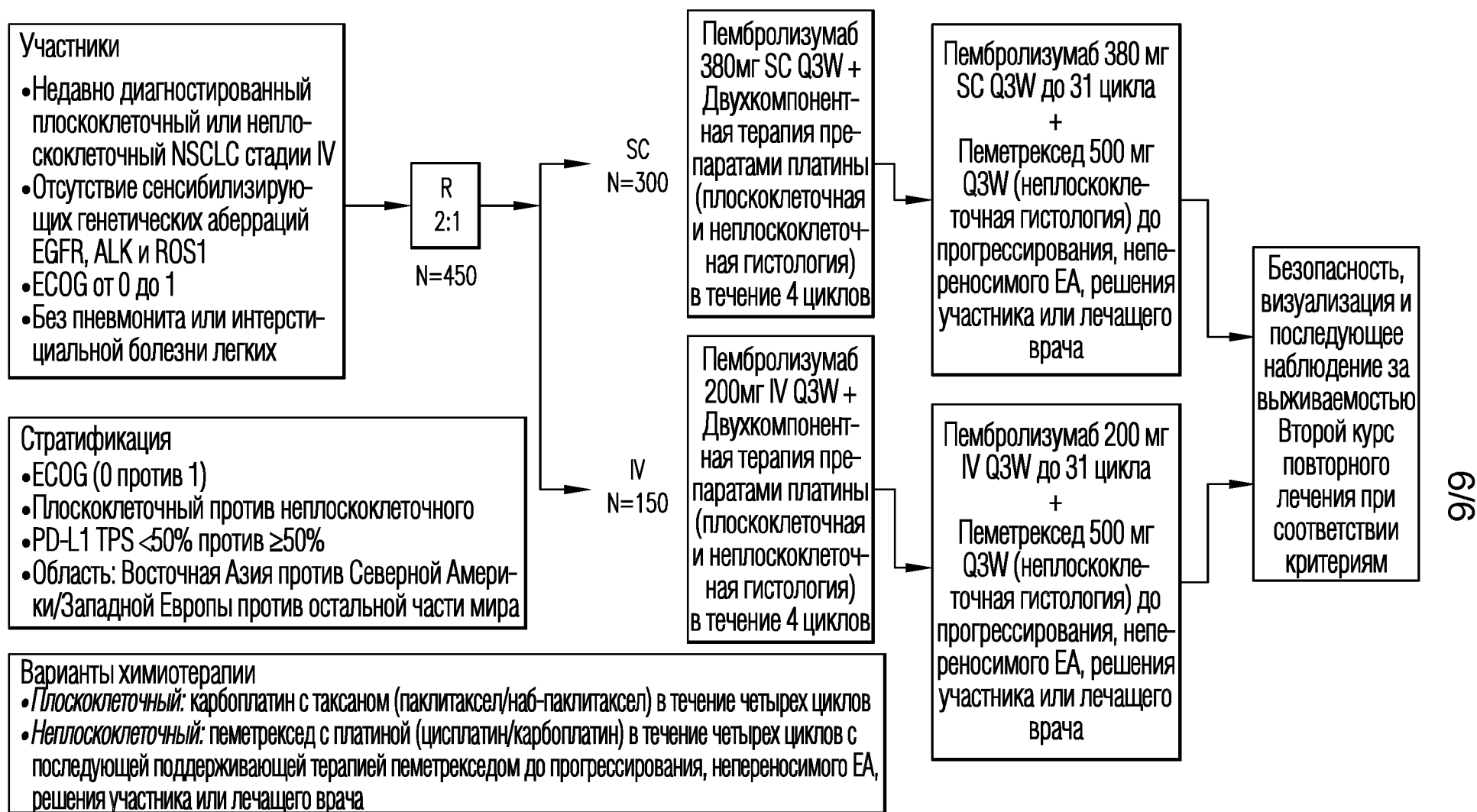
ФИГ. 4В



ФИГ. 5



ФИГ. 6



Сокращения: AE=Нежелательное явление; ALK=киназа анапластической лимфомы; ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа США; EGFR=рецептор эпидермального фактора роста; IV=внутривенный; NSCLC=немелкоклеточный рак легких; PD-L1 TPS=показатель пропорции опухоли относительно лиганда 1 белка программируемой гибели клеток; Q3W= раз в 3 недели; R=рандомизация; SC=подкожный; vs=против

ФИГ. 7