

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392862** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.02.29

(22) Дата подачи заявки
2018.02.16

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛА К PD-L1**

(31) **62/459,700**

(32) **2017.02.16**

(33) **US**

(62) **201991870; 2018.02.16**

(71) Заявитель:
МЕДИММЬОН, ЭЛЭЛСИ (US)

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Дмитриев А.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)**

(72) Изобретатель:

**Кёрланд Джон, Блейк-Хэскинс Джон
Эндрю (US), Зеджек Магдалена (GB),
Ребелатто Марлон, Гупта Ашок, Хо
Тони (US), Уокер Джилл (GB), Чжин
Сяопин, Моррис Шеннон, Ианнон
Роберт, Ши Ли, Дар Мохаммед, Бен
Юн (US)**

(57) Предусмотрены способы лечения рака мочевого пузыря (например, уротелиальной карциномы, UC) у субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, например UC, с помощью эффективной схемы дозирования антитела к PD-L1, например дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Также предусмотрены способы, в которых антитело к PD-L1 применяют в комбинации с другим иммунотерапевтическим средством, например тремелимумабом, для лечения рака мочевого пузыря, например UC, у субъекта, имеющего рак мочевого пузыря. В некоторых случаях у субъекта, проходящего лечение, идентифицировано наличие рака или опухоли мочевого пузыря, характеризующихся низким/отсутствующим уровнем PD-L1 или высоким уровнем PD-L1. Также предусмотрены способы, в которых лечение рака мочевого пузыря с помощью антитела к PD-L1 применяют после стандартной терапии или терапии первой линии у субъектов, у которых наблюдалось прогрессирование после таких видов терапии или у которых произошел рецидив после предыдущей схемы лечения.

A2

202392862

202392862

A2

ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛА К PD-L1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения рака мочевого пузыря у субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, с помощью эффективной схемы дозирования антитела к PD-L1 в отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами или видами терапии.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рак мочевого пузыря является девятым наиболее распространенным диагнозом рака в мире: по оценкам, во всем мире регистрируется 429800 новых случаев заболевания в год, и в 2012 году было отмечено 165100 случаев смерти от рака. Исходя из медицинской статистики, в США в 2016 году будет диагностировано 76690 новых случаев заболевания и, вероятно, произойдет 16390 случаев смерти. Наиболее распространенным типом рака мочевого пузыря, мочеочника, уретры и урахуса является уротелиальная карцинома (UC), также известная как переходноклеточная карцинома (ТСС), на долю которой приходится примерно 90% первичных злокачественных новообразований мочевыводящих путей. Более 90% уротелиальных опухолей возникают в мочевом пузыре, тогда как 8% возникают в почечной лоханке, и 2% возникают в мочеочнике и уретре.

Рак мочевого пузыря, как правило, подразделяется на мышечно-инвазивное и мышечно-неинвазивное заболевание по признаку инвазии в мышечную оболочку. При первичном диагностировании рака мочевого пузыря в 70% случаев диагностируется мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC) и примерно в 30% случаев - мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC). До 40% пациентов с NMIBC характеризуются прогрессированием до MIBC в течение 5 лет после диагностирования. Среди пациентов, у которых обнаруживается MIBC при диагностировании, примерно 15% будут иметь местнораспространенное заболевание, и примерно 8% будут иметь метастатическое заболевание. Прогноз для пациентов с местнораспространенной или метастатической UC является неблагоприятным, при этом показатель относительной 5-летней выживаемости составляет примерно 15%.

Местнораспространенный или метастатический рак мочевого пузыря, в частности UC, является опасным для жизни заболеванием, для которого существует большая

неудовлетворенная потребность в новых и эффективных вариантах лечения, особенно у пациентов, имеющих рак, прогрессирующий во время или после противораковой терапии первой линии, такой как стандартная схема лечения.

Цитирование или определение любого литературного источника в каком-либо разделе настоящей заявки не должно рассматриваться как признание того, что такой литературный источник доступен в качестве предшествующего уровня техники по отношению к настоящему изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как описано ниже, настоящее изобретение относится к иммунотерапевтическим способам лечения рака мочевого пузыря и/или структур, вспомогательных органов и тканей, связанных с мочевым пузырем, в том числе мочеточника, уретры и урахуса, путем введения антитела к PD-L1 в рамках эффективной схемы дозирования субъекту, имеющему такой рак. В одном варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному (UC), также известную как карцинома из уротелиальных клеток (UCC) или переходноклеточная карцинома (ТСС). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает местнораспространенной UC или метастатической UC. В конкретном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (также называемый в данном документе MEDI4736), который представляет собой человеческое моноклональное антитело (mAb), которое связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с PD-1 и кластером дифференцировки (CD) 80 (CD80) (B7.1). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 можно вводить совместно с другим терапевтическим или химиотерапевтическим средством, таким как антитело к CTLA4 (например, тремелимуаб) или его антигенсвязывающий фрагмент, препарат платины и т. п., или совместно с другим видом противораковой терапией, таким как облучение, хирургическая операция, химиотерапия и т. п. Понятно, что, когда в данном документе упоминается антитело к PD-L1 (например, дурвалумаб) или антитело к CTLA4 (например, тремелимуаб), такое антитело также охватывает антигенсвязывающий фрагмент антитела, который сохраняет и демонстрирует специфичное связывание с его антигеном-мишенью. Применение антитела к PD-L1 в эффективных количествах в способах согласно настоящему изобретению обеспечивает как лечение первой линии (1L) для субъекта с раком мочевого пузыря, таким как UC, так и эффективное лечение второй линии (2L) для

субъекта с раком мочевого пузыря, у которого наблюдалось прогрессирование после терапии первой линии с использованием стандартного лечения (SoC) рака, например, включающего применение платиносодержащего лекарственного средства, или у которого произошел рецидив после применения другой схемы терапии.

В одном аспекте способы, описанные в данном документе, являются подходящими для лечения субъекта, имеющего рак или опухоль мочевого пузыря, такую как UC, где раковые или опухолевые клетки или ткань, полученные из ракового образования мочевого пузыря, идентифицируются как экспрессирующие PD-L1 на низких, от низких до отсутствующих (низких/отсутствующих) или высоких уровнях, например, рак или опухоль с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 или высоким уровнем PD-L1 соответственно. Таким образом, с помощью способов получения характеристик рака мочевого пузыря субъекта по уровням экспрессии PD-L1 можно эффективно идентифицировать субъектов, имеющих опухоли, экспрессирующие PD-L1 на низких, от отсутствующих до низких (низких/отсутствующих) или высоких уровнях, направляя тем самым субъекта на соответствующее и эффективное лечение с помощью антитела к PD-L1, такого как дурвалумаб, или дурвалумаба в комбинации с другим терапевтическим средством, например, антителом к CTLA4, таким как тремелиумаб, и/или другим противораковым средством или терапевтическим средством. К примеру, пониженная, низкая, а также низкая/отсутствующая экспрессия PD-L1 относится к ситуации, в которой среди раковых или опухолевых клеток или ткани, полученных из ракового образования или опухоли мочевого пузыря субъекта, выявлена доля экспрессирующих PD-L1 от составляющей приблизительно или равной 5% до составляющей приблизительно 50%, или от составляющей приблизительно или равной 5% до составляющей приблизительно 25%, или составляющая приблизительно 25%, или составляющая 25%. В других примерах пониженные или низкие/отсутствующие уровни экспрессии PD-L1 относятся к ситуации, в которой менее чем от приблизительно 5% до 50%, или менее чем от приблизительно 5% до 25%, или менее чем приблизительно 25%, или менее 25% клеток или ткани, полученных из ракового образования или опухоли мочевого пузыря субъекта, выявлены как экспрессирующие PD-L1 или как демонстрирующие окрашивание реагентом, который выявляет PD-L1, таким как антитело к PD-L1 и т. д. В конкретном варианте осуществления пониженные или низкие/отсутствующие уровни экспрессии PD-L1 относятся к ситуации, в

которой менее 25% клеток или ткани, полученных из ракового образования, опухоли или ткани мочевого пузыря субъекта, выявлены как экспрессирующие PD-L1. В конкретном варианте осуществления высокие уровни экспрессии PD-L1 относятся к ситуации, в которой более 25% клеток или ткани, полученных из ракового образования, опухоли или ткани мочевого пузыря субъекта, выявлены как экспрессирующие PD-L1.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения, в котором антитело к PD-L1 вводят субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, в эффективном количестве для лечения рака мочевого пузыря. Согласно этому аспекту антитело к PD-L1 служит в качестве средства противораковой терапии первой линии, например, монотерапии, для лечения рака мочевого пузыря. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В одном варианте осуществления рак мочевого пузыря субъекта охватывает структуры и ткани, связанные с мочевым пузырем, включающие мочеточник, уретру, урахус и/или почечную лоханку. В одном варианте осуществления рак мочевого пузыря субъекта представляет собой уротелиальную карциному (UC), запущенную UC или метастатическую UC. В одном варианте осуществления у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря, например, UC, с низкой/отсутствующей экспрессией PD-L1. В другом варианте осуществления у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря, например, UC, с высокой экспрессией PD-L1. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 вводят совместно с другим терапевтическим или химиотерапевтическим средством, таким как антитело к CTLA4 (например, тремелимумаб), препарат платины, платиносодержащее противораковое лекарственное средство и т. п. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят в эффективном количестве от 10 мг/кг до 30 мг/кг, или от 10 мг/кг до 20 мг/кг, или 10 мг/кг, или 20 мг/кг раз в неделю (Q1W), раз в две недели (Q2W), раз в три недели (Q3W), раз в четыре недели (Q4W), раз в пять недель (Q5W), раз в шесть недель (Q6W), раз в семь недель (Q7W), раз в восемь недель (Q8W) и вплоть до раза в три месяца. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 10 мг/кг Q2W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря. В другом варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 10 мг/кг Q4W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря. В другом варианте

осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 20 мг/кг Q2W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря. В другом варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 20 мг/кг Q4W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения, в котором антитело к PD-L1 вводят субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, например, UC, где у субъекта наблюдалось прогрессирование после применения схемы терапии первой линии (1L), например, терапии препаратами платины или цисплатином или комбинированной терапии, включающей применение платиносодержащего лекарственного средства, или где у субъекта произошел рецидив в течение определенного периода времени, например, одного года, после неоадьювантной или адьювантной терапии, в котором антитело к PD-L1 вводят в эффективном количестве для лечения рака мочевого пузыря. Как будет понятно практикующему специалисту в данной области, адьювантная терапия относится, например, к противораковой или противоопухолевой терапии, такой как химиотерапия или лучевая терапия, следующей после хирургической операции при лечении рака или опухоли, которая помогает снизить риск повторного появления рака или опухоли. Неоадьювантная терапия относится к введению одного или нескольких терапевтических средств перед основным или первичным лечением рака. Например, неоадьювантная гормональная терапия может проводиться до лучевой терапии для лечения указанного рака или опухоли. В соответствии с этим аспектом антитело к PD-L1 может служить в качестве средства противораковой терапии второй линии для лечения рака мочевого пузыря после лечения первой линии, например, лечения платиносодержащим лекарственным средством. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В другом варианте осуществления рак мочевого пузыря субъекта представляет собой UC, в том числе запущенную или метастатическую UC. В другом варианте осуществления у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря, например, UC, с экспрессией PD-L1 от пренебрежимо малой до низкой/отсутствующей. В другом варианте осуществления у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря, например, UC, с высокой экспрессией PD-L1. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 вводят совместно с другим терапевтическим или химиотерапевтическим средством, таким как антитело к

CTLA4 (например, тремелимумаб), препарат платины и т. п. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят в эффективном количестве от 10 мг/кг до 50 мг/кг, или от 10 мг/кг до 30 мг/кг, или от 10 мг/кг до 20 мг/кг, или 10 мг/кг, или 20 мг/кг раз в неделю, раз в две недели (Q2W), раз в три недели (Q3W), раз в четыре недели (Q4W), раз в пять недель (Q5W), раз в шесть недель (Q6W), раз в семь недель (Q7W), раз в восемь недель (Q8W) и вплоть до раза в шесть месяцев или реже. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 10 мг/кг Q2W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря. В другом варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 10 мг/кг Q4W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря. В другом варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 20 мг/кг Q2W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря. В другом варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 20 мг/кг Q4W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения рака мочевого пузыря, например, UC, у субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, например, UC, и нуждающегося в этом, включающий введение дурвалумаба субъекту после того, как у субъекта было идентифицировано наличие рака мочевого пузыря, характеризующегося экспрессией PD-L1 от низкой до отсутствующей (низкий/отсутствующий уровень PD-L1) или высокой (высокий уровень PD-L1), в количестве, эффективном для лечения рака мочевого пузыря. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят совместно с другим терапевтическим средством, например, иммунотерапевтическим средством, таким как антитело к CTLA4, например, тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят в качестве терапии второй линии субъекту, у которого наблюдалось прогрессирование после применения схемы терапии первой линии (1L), например, терапии препаратами платины или цисплатином или комбинированной терапии, включающей применение платиносодержащего лекарственного средства, или у которого произошел рецидив в течение определенного периода времени, например, одного года, после лечения с помощью неоадьювантной или адьювантной терапии. В одном варианте

осуществления дурвалумаб вводят в количестве 10 мг/кг Q2W, 10 мг/кг Q4W, 20 мг/кг Q2W или 20 мг/кг Q4W. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят путем внутривенного введения.

В конкретном аспекте предусмотрен способ лечения, включающий введение субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, например, UC, дурвалумаба в количестве 10 мг/кг раз в 2 недели (Q2W). В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят в виде внутривенной (IV) инфузии. В одном варианте осуществления внутривенную инфузию осуществляют в течение 30-90 минут. В конкретном варианте осуществления внутривенную инфузию осуществляют в течение 60 минут. В одном варианте осуществления субъект страдает UC, местнораспространенной UC или метастатической UC. В одном варианте осуществления субъект имеет местнораспространенную или метастатическую UC, прогрессирующую во время или после стандартного (SoC) лечения, например, после применения одной схемы стандартного лечения с использованием препаратов платины. В одном варианте осуществления 10 мг/кг дурвалумаба вводят Q2W в течение 60 минут путем IV инфузии субъекту, у которого рак мочевого пузыря, такой как UC, имеет местнораспространенный или метастатический характер, до достижения в организме субъекта ответа, например, ORR, OS, PFR или CR, до прогрессирования заболевания или до достижения неприемлемой токсичности.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения, включающий введение субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, например, UC, дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в количестве от приблизительно 10 мг/кг до 50 мг/кг в комбинации с тремелимумабом или его антигенсвязывающим фрагментом в количестве от приблизительно 1 мг/кг до 10 мг/кг. В одном варианте осуществления у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря, например, UC, который характеризуется низкой/отсутствующей экспрессией PD-L1. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту в дозе 10 мг/кг. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту раз в 2 недели (Q2W). В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту в дозе 10 мг/кг Q2W. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту в дозе 1,5 г. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту раз в 4 недели (Q4W). В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту в дозе 1,5 г Q4W. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту путем внутривенной

инфузии. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту путем внутривенной инфузии в течение периода времени 60 минут.

В определенных аспектах тремелидумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1 мг/кг, или в дозе, составляющей приблизительно 3 мг/кг, или в дозе, составляющей приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере две дозы тремелидумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет приблизительно 1 мг/кг, или приблизительно 3 мг/кг, или приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две дозы вводят с интервалом в приблизительно четыре недели или приблизительно двенадцать недель. В других вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере три дозы тремелидумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, где доза составляет приблизительно 1 мг/кг, или приблизительно 3 мг/кг, или приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере три дозы вводят с интервалом в приблизительно четыре недели или приблизительно двенадцать недель.

Дополнительно предусмотрен способ лечения рака мочевого пузыря у субъекта с раком мочевого пузыря, в котором дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в количестве 50-2000 мг раз в 2-4 недели (от Q2W до Q4W) в комбинации с введением субъекту тремелидумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в количестве 50-150 мг раз в 2-4 недели для лечения рака мочевого пузыря. В одном варианте осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в количестве 1500 мг раз в 4 недели (Q4W), и тремелидумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в количестве 75 мг раз в 4 недели (Q4W). В одном варианте осуществления дурвалумаб и тремелидумаб или их антигенсвязывающие фрагменты вводят в количестве до четырех доз за цикл. В определенных вариантах осуществления дурвалумаб и тремелидумаб или их антигенсвязывающие фрагменты вводят в одно и то же время или в разное время. В одном варианте осуществления у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря с экспрессией PD-L1 от пренебрежимо малой до низкой (низкий/отсутствующий уровень PD-L1). В одном варианте осуществления у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (высокий уровень PD-L1). В вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет

собой уротелиальную карциному (UC) и/или рак структур и тканей, связанных с мочевым пузырем, включающих мочеточник, уретру, урахус и/или почечную лоханку. В конкретном варианте осуществления рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному, запущенную UC или метастатическую UC.

В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов или любого аспекта способов, описанных в общих чертах в данном документе, рак мочевого пузыря охватывает рак любой части мочевого пузыря, например, мышц или эпителия, а также протоковых структур, таких как мочеточник, или уретра, или урахус. Рак мочевого пузыря, подлежащий лечению описанными в данном документе способами, также включает гистологически или цитологически подтвержденную неоперабельную или метастатическую переходноклеточную (в том числе переходноклеточный и смешанный переходноклеточный/непереходноклеточный гистологические типы) карциному уротелия (в том числе мочевого пузыря, мочеточника, уретры и почечной лоханки). В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов или любого аспекта способов, описанных в общих чертах в данном документе, антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MEDI4736). В других вариантах осуществления антитело к CTLA4, которое можно вводить совместно с дурвалумабом, представляет собой тремелимумаб. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов рак мочевого пузыря является мышечно-инвазивным или мышечно-неинвазивным по признаку инвазии раковых клеток в мышечную оболочку. В конкретном варианте осуществления любых упомянутых выше аспектов рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному (UC). В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов лечение проводят раз в 2 недели, раз в 3 недели, раз в 4 недели, раз в 5 недель, раз в 6 недель, раз в 7 недель или раз в 8 недель. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов дурвалумаб вводят в количестве 10 мг/кг раз в 2 недели или раз в 4 недели; или в количестве 20 мг/кг раз в 2 недели или раз в 4 недели, или в количестве 1500 мг раз в 2 недели, 3 недели или 4 недели. В вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов дурвалумаб вводят в дозе 10 мг/кг Q2W или в дозе 1500 мг Q4W. В одном варианте осуществления любых упомянутых выше аспектов дурвалумаб вводят путем внутривенной инфузии.

В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов субъект идентифицирован как отвечающий на лечение с помощью антитела к PD-L1 или антитела к PD-L1 в комбинации с антителом к CTLA4 или его антигенсвязывающим фрагментом, и у него достигается контроль заболевания (DC), как описано в данном документе. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов экспрессию PD-L1 в раковых клетках и тканях мочевого пузыря выявляют с помощью иммуногистохимического анализа (например, с использованием раковых клеток, фиксированных в формалине и залитых в парафин). В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов способ приводит к увеличению общей выживаемости (OS) (например, увеличению, составляющему несколько недель, месяцев или лет) по сравнению с введением стандартных средств терапии, например, средств терапии на основе платины. В частности, увеличение выживаемости составляет более чем приблизительно 4-6 недель, 1-2 месяца, 3-4 месяца, 5-7 месяцев, 6-8 месяцев или 9-12 месяцев или больше. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов введение дурвалумаба повторяют точно или приблизительно раз в 2 недели или точно или приблизительно раз в 4 недели.

В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов введение тремелидумаба или его антигенсвязывающего фрагмента при применении в комбинации с дурвалумабом повторяют приблизительно раз в 4 недели. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов введение тремелидумаба или его антигенсвязывающего фрагмента повторяют приблизительно раз в 12 недель. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов введение тремелидумаба или его антигенсвязывающего фрагмента проводят приблизительно раз в 4 недели за семь введений, а затем раз в 12 недель. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов введение дурвалумаба и/или тремелидумаба или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, нуждающемуся в этом, осуществляют путем внутривенной инфузии. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов дурвалумаб и дополнительное противораковое или иммунотерапевтическое средство, например, тремелидумаб, вводят одновременно или в разное время. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов дурвалумаб и тремелидумаб вводят с интервалом 12, 24, 26, 48 или 72 часа; с интервалом 1, 2 или 3 недели или с

интервалом в пределах 1, 2 и 3 месяцев. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов раковая опухоль мочевого пузыря экспрессирует PD-L1 на низких (пониженных) или невыявляемых (пренебрежимо малых или отсутствующих) уровнях. В различных вариантах осуществления любых упомянутых выше аспектов рак мочевого пузыря, например, UC, характеризуется низкой или низкой/отсутствующей экспрессией PD-L1, если менее 25% раковых или опухолевых клеток в популяции раковых или опухолевых клеток экспрессируют PD-L1 или демонстрируют положительное окрашивание на PD-L1 при применении средства для выявления PD-L1 (например, антитела к PD-L1 с детектируемой меткой). В различных вариантах осуществления упомянутых выше аспектов описанные способы лечения приводят к увеличению общей выживаемости, частоты объективного ответа, выживаемости без прогрессирования или полного ответа у субъекта. В различных вариантах осуществления упомянутых выше аспектов медианное время до начала ответа субъекта на лечение находится в диапазоне от приблизительно 1 месяца до 8 месяцев. В различных вариантах осуществления упомянутых выше аспектов продолжительность ответа субъекта составляет по меньшей мере 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев или больше. В вариантах осуществления упомянутых выше способов ответ на лечение (например, общая выживаемость (OS)) выявляется у более 60% (например, 68%) субъектов с высокой экспрессией PD-L1 в раковых или опухолевых клетках/ткани мочевого пузыря через приблизительно 6 месяцев; и ответ на лечение (например, OS) выявляется у более 40% (например, 45%) субъектов с низкой/отсутствующей экспрессией PD-L1 в раковых или опухолевых клетках/ткани мочевого пузыря через приблизительно 6 месяцев. В вариантах осуществления упомянутых выше способов ответ на лечение (например, общая выживаемость (OS)) выявляется у более 60% (например, 65%) субъектов с высокой экспрессией PD-L1 в раковых или опухолевых клетках/ткани мочевого пузыря через приблизительно 9 месяцев; и ответ на лечение (например, OS) выявляется у более 35% (например, 36%) субъектов с низкой/отсутствующей экспрессией PD-L1 в раковых или опухолевых клетках/ткани мочевого пузыря через приблизительно 9 месяцев. В вариантах осуществления упомянутых выше способов ответ на лечение (например, общая выживаемость (OS)) выявляется у приблизительно 60% субъектов с высокой экспрессией PD-L1 в раковых или опухолевых клетках/ткани мочевого пузыря через приблизительно 12 месяцев; и ответ на лечение (например, OS) выявляется у приблизительно 35% субъектов с

низкой/отсутствующей экспрессией PD-L1 в раковых или опухолевых клетках/ткани мочевого пузыря через приблизительно 12 месяцев. В других вариантах осуществления упомянутых выше способов у приблизительно 60% субъектов с UC наблюдается ответ в виде общей выживаемости (OS) через приблизительно 6 месяцев; у более 55% (например, 56%) субъектов с UC наблюдается ответ в виде OS через приблизительно 9 месяцев; и у более 50% (например, 52%) субъектов с UC наблюдается ответ в виде OS через приблизительно 12 месяцев.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидными из подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

Фигура 1 представляет собой краткое описание популяции пациентов в клиническом исследовании (исследование 1108), описанном в данном документе. На **фигуре 1**: 1L = первая линия; 2L+ = вторая или более поздняя линия; DCO = дата прекращения сбора данных; UC = уротелиальная карцинома. Дата DCO для пациентов без UC = 29 апреля 2016 года; дата DCO для пациентов из когорты UC = 24 июля 2016 года. У пациентов из группы 2L+ после терапии препаратами платины наблюдалось прогрессирование во время или после терапии с использованием препаратов платины, и они включали тех пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование в течение 12 месяцев после получения терапии в неоадьювантном/адьювантном режиме.

На **фигуре 2** изображен анализ Каплана-Мейера для продолжительности ответа, определенной при независимой центральной оценке в слепом режиме (BICR) в когорте UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получавшие лечение, с возможностью последующего наблюдения в течение ≥ 13 недель), как описано в примере 2 в данном документе. На **фигуре**: CI = доверительный интервал; NR = не достигнуто; NE = не поддается оценке; вероятн. = вероятность; отв. = ответ; UC = уротелиальная карцинома.

На **фигуре 3** изображена гистограмма, на которой показано время до начала ответа и продолжительность ответа, определенные при независимой центральной оценке в слепом режиме (BICR) на основании статуса PD-L1 опухолей пациентов в когорте UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получавшие лечение, с возможностью последующего наблюдения в течение ≥ 13 недель),

как описано в примере 2 в данном документе. На фигуре: отсутств. = отсутствующий; PD-L1 = лиганд 1 белка программируемой гибели клеток; UC = уротелиальная карцинома.

На **фигуре 4** представлен график Каплана-Мейера, демонстрирующий оценку общей выживаемости (OS) в когорте UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получавшие лечение, с возможностью последующего наблюдения в течение ≥ 13 недель), как описано в примере 2 в данном документе. Столбец "Все" (c) включает 3 субъектов, которые имели неизвестный статус PD-L1 и которые не включены ни в подгруппу (a) с высоким уровнем PD-L1, ни в подгруппу (b) с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. На фигуре: CI = доверительный интервал; NE = не поддается оценке; отсутств. = отсутствующий; NR = не достигнуто; OS = общая выживаемость; UC = уротелиальная карцинома.

Определения

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Следующие литературные источники предоставляют специалисту общее определение многих терминов, используемых в настоящем изобретении: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

Под "антителом к PD-L1" подразумевается антитело, которое избирательно связывает полипептид PD-L1. Иллюстративные антитела к PD-L1 описаны, например, в WO 2011/066389, которая включена в данный документ посредством ссылки. Дурвалумаб (MEDI4736) представляет собой иллюстративное антитело к PD-L1, которое подходит для способов, описанных в данном документе. Последовательности представлены в перечне последовательностей в данном документе (например, SEQ ID NO: 3-10).

Под "низким/отсутствующим уровнем PD-L1" подразумевается, что клетка или популяция клеток экспрессирует PD-L1 на значительно пониженных, низких или невыявляемых (например, отсутствующих или пренебрежимо малых) уровнях по сравнению с PD-L1-положительной клеткой или популяцией клеток. В одном варианте

осуществления экспрессия PD-L1 происходит на поверхности опухолевой, раковой или иммунной клетки. В одном варианте осуществления экспрессия является низкой/пренебрежимо малой, если уровни PD-L1 понижены на по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше по сравнению с клеткой или популяцией клеток с высоким уровнем PD-L1. В другом варианте осуществления экспрессия является низкой или пренебрежимо малой (например, с низким/отсутствующим уровнем PD-L1), если менее чем приблизительно 5%, 10%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше клеток в популяции (например, раковых/опухолевых клеток мочевого пузыря, таких как клетки UC) экспрессируют белок или полинуклеотид PD-L1 на выявляемых уровнях. В конкретном варианте осуществления, как, например, при осуществлении иммуногистохимического анализа, "низкий PD-L1" (или низкий уровень PD-L1) или "низкий/отсутствующий PD-L1" (или низкий/отсутствующий уровень PD-L1) означает, что менее чем приблизительно 25% клеток в образце с раком демонстрируют окрашивание на PD-L1. В конкретном варианте осуществления, как, например, при осуществлении иммуногистохимического анализа, "низкий PD-L1" (или низкий уровень PD-L1) или "низкий/отсутствующий PD" (или низкий/отсутствующий уровень PD-L1) означает, что 25% или меньше клеток в образце с раком демонстрируют окрашивание на PD-L1. В другом конкретном варианте осуществления пониженные, низкие или низкие/отсутствующие уровни экспрессии PD-L1 относятся к ситуации, в которой менее 25% клеток или ткани, полученных из ракового образования, опухоли или ткани мочевого пузыря субъекта, такого как опухоль UC, выявлены как экспрессирующие PD-L1. В конкретном варианте осуществления высокие уровни экспрессии PD-L1 относятся к ситуации, в которой более 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше клеток или ткани, полученных из ракового образования, опухоли или ткани мочевого пузыря субъекта, например, опухоли UC, выявлены как экспрессирующие PD-L1. Практикующему специалисту в данной области будет понятно, что пороговые значения для высоких и низких или низких/отсутствующих уровней экспрессии PD-L1 в раковых или опухолевых клетках и/или ткани мочевого пузыря можно определить с помощью различных процедур выявления и анализа, известных и применяемых на практике в данной области техники, и они могут варьироваться в зависимости от используемой системы выявления. В одном варианте осуществления используют иммуногистохимический анализ

или окрашивание наряду с анализом по методу сортировки клеток, например, сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS).

Под "полипептидом PD-L1" подразумевается полипептид или его фрагмент, характеризующийся по меньшей мере приблизительно 85% или большей идентичностью аминокислот по отношению к последовательности с № доступа в NCBI NP_001254635 (SEQ ID NO: 1, ниже) и обладающий активностью связывания PD-1 и CD80. PD-L1 можно использовать взаимозаменяемо с термином "B7-H1".

Последовательность полипептида PD-L1

№ доступа в NCBI NP_001254635

```

1 MRIFAVFIFM TYWHLLNAPY NKINQRILVV DPVTSEHEL T CQAEQYPAE VIWTSSDHQV
61 LSGKTTTTNS KREEKLFNVT STLRINTTTN EIFYCTFRRL DPEENHTAEL VIPELPLAHP
121 PNERTHLVIL GAILLCLGVA LTFIFRLRKG RMDVKKCGI QDTNSKKQSD THLEET

```

Под "молекулой нуклеиновой кислоты PD-L1" подразумевается полинуклеотид, кодирующий полипептид PD-L1. Иллюстративная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты PD-L1 приведена под № доступа в NCBI NM_001267706 и под SEQ ID NO: 2 ниже.

Последовательность нуклеиновой кислоты PD-L1

№ доступа в NCBI NM_001267706, мРНК

```

1 ggcgcaacgc tgagcagctg gcgcgccccg cgcggcccca gttctgcgca gttccccgag
61 gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcagggcatt ccagaaagat gaggatattt
121 gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgctgaacg cccatacaa caaatcaac
181 caaagaatth tggttgtgga tccagtcacc tctgaacatg aactgacatg tcaggctgag
241 ggctacccca aggccgaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtcct gagtggtgaa
301 accaccacca ccaattccaa gagagaggag aagcttttca atgtgaccag cacactgaga
361 atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcactttta ggagattaga tcctgaggaa
421 aaccatacag ctgaattggt catcccagaa ctacctctgg cacatcctcc aaatgaaagg
481 actcacttgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcatc
541 ttccgtttta gaaaaggag aatgatggat gtgaaaaaat gtggcatcca agatacaaac
601 tcaaagaagc aaagtgatac acatttgagg gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat
661 cttcaagcag ggattctcaa cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga
721 ggaaggaatg ggcccgtggg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggccca agcactgaaa
781 atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaaa cagggagcct
841 ggagggagac cttgatactt tcaaatgcct gaggggctca tcgacgcctg tgacagggag

```

901 aaaggatact tctgaacaag gagcctccaa gcaaatcatc cattgctcat cctaggaaga
 961 cggggttgaga atccctaatt tgagggtcag ttctgcaga agtgcccttt gcctccactc
 1021 aatgcctcaa tttgttttct gcatgactga gagtctcagt gttggaacgg gacagtatth
 1081 atgtatgagt ttttcttatt ttttttgagt ctgtgaggtc ttcttgatcat gtgagtggtg
 1141 ttgtgaatga tttcttttga agatatattg tagtagatgt tacaattttg tcgccaaact
 1201 aaacttgctg cttaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtatth gtaagggtgct
 1261 tggctctctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca
 1321 taggatgtca cttttattta acccattaat actctgggtg acctaactctt attctcagac
 1381 ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgttccatt taaatatcag ctttacaatt atgtggttagc
 1441 ctacacacat aatctcattt catcgtgta accaccctgt tgtgataacc actattatth
 1501 taccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgcccaaac cagtaaatag
 1561 cagacctcag actgccacc actgtccttt tataatacaa ttacagcta tttttactt
 1621 taagcaattc ttttattcaa aaaccattta ttaagtgcc ttgcaatatc aatcgtgtg
 1681 ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaaagtacc tgcctcaag gagctcatag
 1741 tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata
 1801 aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaaga ggaggaaata ggccaatgtg
 1861 gtctgggacg gttggatata cttaaacatc ttaataatca gagtaattth catttacaaa
 1921 gagaggtcgg tacttaaaat aaccctgaaa aataacactg gaattcctth tctagcatta
 1981 tttttattcc tgatttgctt ttgccatata atctaagtct tgtttatata gtgtctggta
 2041 ttgtttaaca gttctgtctt ttctatttaa atgccactaa attttaaat catacctthc
 2101 catgattcaa aattcaaaag atccatggg agatggttgg aaaatctcca cttcatcctc
 2161 caagccattc aagtttctt tccagaagca actgctactg ctttctattc atatgttctt
 2221 ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg ttaaaagcac gtatttttaa aatttttttc
 2281 ctaaatagta acacattgta tgtctgctgt gtactttgct atttttatth atttttagtgt
 2341 ttcttatata gcagatggaa tgaatttgaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt
 2401 tgtttctaag ttatctttcc catagcttht cattatctth catatgatcc agtatatgth
 2461 aatatgtcc tacatataca tttagacaac caccatttg taagtatttg ctctaggaca
 2521 gagtttgat ttgtttatgt ttgctcaaaa ggagaccat gggctctcca gggtgactg
 2581 agtcaatcta gtcctaaaaa gcaatcttat tattaactct gtatgacaga atcatgtctg
 2641 gaacttttgt tttctgctth ctgtcaagta taaacttcac tttgatgctg tacttgcaaa
 2701 atcacattth ctttctggaa attccggcag tgtacctga ctgctagcta ccctgtgcca
 2761 gaaaagcctc attcgttggtg cttgaaccct tgaatgccac cagctgtcat cactacacag
 2821 ccctcctaag aggcttctg gaggtttoga gattcagatg ccctgggaga tcccagagth
 2881 tcctttccct cttggccata ttctgggtgc aatgacaagg agtaccttg ctttgccaca
 2941 tgtcaaggct gaagaaacag tgtctccaac agagctcctt gtgttatctg tttgtacatg
 3001 tgcatttgta cagtaattgg tgtgacagtg ttctttgtgt gaattacagg caagaattgt
 3061 ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttggtgth
 3121 gttggatttg taaggcaact tatcccttht gtctcatgth tcatcgtaaa tggcataggc

```

3181 agagatgata cctaattctg catttgattg tcactttttg tacctgcatt aatttaataa
3241 aatattctta tttattttgt tacttggtac accagcatgt ccattttctt gtttattttg
3301 tgtttaataa aatgttcagt ttaacatccc agtggagaaa gttaaaaaa

```

Под "антителом к CTLA4" подразумевается антитело, которое избирательно связывает полипептид CTLA4. Иллюстративные антитела к CTLA4 описаны, например, в патентах США №№ 6682736; 7109003; 7123281; 7411057; 7824679; 8143379; 7807797 и 8491895 (в них тремелимуаб обозначен как 11.2.1), которые включены в данный документ посредством ссылки. Тремелимуаб представляет собой иллюстративное антитело к CTLA4. Последовательности тремелимуаба представлены в нижеприведенном перечне последовательностей.

Термин "антитело", используемый в данном документе, относится к иммуноглобулину или его фрагменту или производному и охватывает любой полипептид, содержащий антигенсвязывающий участок, независимо от того, получен ли он *in vitro* или *in vivo*. Термин включает без ограничения поликлональные, моноклональные, моноспецифические, полиспецифические, неспецифические, гуманизированные, одноцепочечные, химерные, синтетические, рекомбинантные, гибридные, мутантные и привитые антитела. Кроме иных случаев, когда он модифицирован термином "интактное", как в случае "интактных антител", для целей настоящего изобретения термин "антитело" также включает фрагменты антитела, такие как антигенсвязывающий фрагмент (Fab), F(ab')₂, F(ab'), доменный переменный фрагмент (Fv), одноцепочечные антитела; одноцепочечные переменные фрагменты (scFv), Fd, dAb, одноцепочечные антитела, Fv, стабилизированные дисульфидными связями (sdFv), интратела и другие фрагменты антител, которые сохраняют антигенсвязывающую функцию, т. е. способность специфично связывать PD-L1. Обычно такие фрагменты содержат антигенсвязывающий домен, например, PD-L1-связывающий домен, или содержат одну или несколько областей, определяющих комплементарность (CDR), например, CDR1, CDR2, CDR3, из переменных областей легкой и тяжелой цепей, которые специфично связывают антиген, например, полипептидный антиген PD-L1.

Термины "антигенсвязывающий домен", "антигенсвязывающий фрагмент" и "связывающий фрагмент" относятся к части молекулы антитела, которая содержит аминокислоты, отвечающие за специфичное связывание между антителом и антигеном. В

тех случаях, когда антиген является крупным, антигенсвязывающий домен может связываться только с частью антигена. Часть молекулы антигена, которая отвечает за специфичные взаимодействия с антигенсвязывающим доменом, называется "эпитопом" или "антигенной детерминантой". Антигенсвязывающий домен обычно содержит переменную область легкой цепи антитела (V_L) и переменную область тяжелой цепи антитела (V_H); однако он не обязательно должен содержать их обе. Например, так называемый Fd-фрагмент антитела состоит только из V_H -домена, однако по-прежнему сохраняет некоторую антигенсвязывающую функцию интактного антитела.

Связывающие фрагменты антитела получают с помощью методик рекомбинантных ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных антител. Связывающие фрагменты включают в себя Fab, Fab', F(ab')₂, Fv и одноцепочечные антитела. Понимают, что антитело, отличное от "биспецифического" или "бифункционального" антитела, имеет связывающие участки, все из которых являются идентичными. Расщепление антител ферментом папаином приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, известных также как "Fab"-фрагменты, и "Fc"-фрагмента, не обладающего антигенсвязывающей активностью, но обладающего способностью к кристаллизации. Расщепление антител ферментом пепсином приводит к образованию F(ab')₂-фрагмента, в котором два плеча молекулы антитела остаются связанными и содержат два антигенсвязывающих участка. F(ab')₂-фрагмент обладает способностью к перекрестному связыванию антигена. При использовании в данном документе "Fv" относится к минимальному фрагменту антитела, в котором сохраняются как антигенраспознающий, так и антигенсвязывающий участки. При использовании в данном документе "Fab" относится к фрагменту антитела, который содержит константный домен легкой цепи и СН1-домен тяжелой цепи.

Термин "mAb" относится к моноклональному антителу. Антитела по настоящему изобретению включают без ограничения полные нативные антитела, биспецифические антитела; химерные антитела; Fab, Fab', одноцепочечные фрагменты V-области (scFv), слитые полипептиды и нетрадиционные антитела.

Под "биологическим образцом" подразумевается любая ткань, клетка, жидкость или другой материал, полученный из организма. В одном варианте осуществления

биологический образец представляет собой биоптат ракового образования мочевого пузыря или опухоли УС.

Используемый в данном документе термин "биомаркер" или "маркер" обычно относится к белку, молекуле нуклеиновой кислоты, клиническому показателю или другому анализируемому компоненту, ассоциированному с заболеванием. В одном варианте осуществления маркер характеризуется дифференциальным присутствием в биологическом образце, полученном от субъекта, имеющего заболевание (например, рак мочевого пузыря), по сравнению с уровнем, присутствующим в контрольном образце или эталоне.

В настоящем изобретении термины "содержит", "содержащий", "состоящий", а также "имеющий" и т. п. могут иметь значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и могут означать "включает", "включающий" и т. п.; аналогичным образом, термины "состоящий фактически из" или "состоит фактически" имеют значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, при этом термин является открытым, допускающим наличие не только того, что упоминается, при условии, что основные или новые характеристики того, что упоминается, не изменяются благодаря наличию не только того, что упоминается, но исключает варианты осуществления из предшествующего уровня техники.

Используемые в данном документе термины "определение", "оценка", "анализ", "измерение" и "выявление", а также "идентификация" относятся как к количественным, так и к качественным определениям, и поэтому термин "определение" используется в данном документе взаимозаменяемо с "анализом", "измерением" и т. п. Если подразумевается количественное определение, используют фразу "определение количества" анализируемого компонента, вещества, белка и т. п. Если подразумевается качественное и/или количественное определение, то используют фразу "определение уровня" анализируемого компонента или "выявление" анализируемого компонента.

Под "заболеванием" подразумевается любое состояние или расстройство, при котором происходит нарушение, препятствование или дисрегуляция нормальной функции клетки, ткани или органа. При заболевании, таком как рак (например, рак мочевого пузыря), нормальная функция клетки, ткани или органа дестабилизируется, что обеспечивает возможность ускользания от иммунологического надзора и/или избегания его. Как

отмечено выше, рак мочевого пузыря включает в себя рак любой части мочевого пузыря, например, мышц или эпителия, а также протоковых структур, таких как мочеточник, или уретра, или урахус. Рак мочевого пузыря может быть мышечно-инвазивным или мышечно-неинвазивным по признаку инвазии раковых клеток в мышечную оболочку.

Термины "выделенный", "очищенный" или "биологически чистый" относятся к материалу, который в различной степени не содержит компоненты, обычно сопутствующие ему, как обнаруживается в его нативном состоянии. "Выделение" означает степень отделения от источника происхождения или окружения. "Очистка" означает степень отделения, более высокую, чем при выделении. "Очищенный" или "биологически чистый" белок в достаточной мере не содержит другие материалы, так что какие-либо примеси существенно не влияют на биологические свойства белка и не вызывают другие неблагоприятные последствия. Это означает, что нуклеиновая кислота или пептид являются очищенными, как используется в данном документе, если они практически не содержат клеточный материал, вирусный материал или культуральную среду при получении с помощью методик рекомбинантных ДНК или химических соединений-предшественников или других химических веществ при химическом синтезе. Чистоту и однородность обычно определяют с помощью методик аналитической химии, например, электрофореза в полиакриламидном геле, высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), масс-спектрометрического анализа и т. д. Термин "очищенный" может означать, что нуклеиновая кислота или белок дает по существу одну полосу в электрофоретическом геле. В случае белка, который можно подвергать модификациям, например, фосфорилированию или гликозилированию, различные модификации могут приводить к образованию различных выделенных белков, которые можно очищать по отдельности.

Под "эталонном" подразумевается стандарт для сравнения.

Под "отвечающим" применительно к терапии подразумевается восприимчивость к лечению.

Под "специфично связывающимся" подразумевается соединение (например, антитело), которое распознает молекулу (например, полипептид) и связывается с ней, но которое практически не распознает другие молекулы и не связывается с ними в образце, например, в биологическом образце. Например, две молекулы, которые специфично связываются, образуют комплекс, который является относительно стабильным в

физиологических условиях. Специфичное связывание характеризуется высокой аффинностью и емкостью от низкой до умеренной, в отличие от неспецифичного связывания, которое обычно характеризуется низкой аффинностью и емкостью от умеренной до высокой. Как правило, связывание считается специфичным, если константа аффинности K_A превышает 10^6 M^{-1} или, более предпочтительно, превышает 10^8 M^{-1} . При необходимости неспецифичное связывание можно уменьшить без существенного влияния на специфичное связывание путем изменения условий связывания. Соответствующие условия связывания, такие как концентрация антител, ионная сила раствора, температура, допустимое время связывания, концентрация блокирующего средства (например, сывороточного альбумина, казеина молока) и т. д., могут быть оптимизированы специалистом в данной области с применением обычных методик.

Под "субъектом" подразумевается млекопитающее, в том числе без ограничения человек, такое как пациент-человек, отличный от человека примат или отличное от человека млекопитающее, такое как представитель бычьих, лошадиных, псовых, овечьих или кошачьих.

Диапазоны, предусмотренные в данном документе, понимают как сокращенную запись всех значений в пределах диапазона, в том числе первого и последнего из указанных значений. Например, диапазон 1-50 понимают как включающий любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, или 50.

Используемые в данном документе термины "лечить", "проводить лечение", "лечение" и подобные относятся к снижению, ослаблению, уменьшению интенсивности проявлений, облегчению, подавлению или улучшению течения нарушения и/или ассоциированных с ним симптомов. Будет понятно, что при осуществлении лечения нарушения или состояния не требуется, чтобы такое нарушение, состояние или ассоциированные с ними симптомы полностью устранились, хоть это и не исключается.

Если специально не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "или" понимают как включающий. Если специально не указано или не очевидно из контекста, используемые в данном документе формы единственного числа понимают в единственном или множественном числе.

Если специально не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "приблизительно" понимают как нахождение в диапазоне допустимой погрешности в данной области техники, например, в пределах 2 стандартных отклонений от среднего значения. Термин "приблизительно" понимают как относящийся к нахождению в пределах 5%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% или 0,01% от указанного значения. Если иное не очевидно из контекста, все числовые значения, предусмотренные в данном документе, модифицированы с помощью термина "приблизительно".

Изложение перечня химических групп в любом определении переменной в данном документе включает определения такой переменной в качестве любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Изложение варианта осуществления для переменной или аспекта в данном документе включает такой вариант осуществления в качестве любого отдельного варианта осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями.

Любые композиции или способы, предусмотренные в данном документе, можно комбинировать с одной или несколькими из любых других композиций и способов, предусмотренных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как описано ниже, настоящее изобретение относится к способам лечения рака мочевого пузыря, например, уротелиальной карциномы (UC), у субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, и/или у субъекта, у которого идентифицировано наличие рака или опухоли, характеризующихся экспрессией PD-L1 на различных уровнях, такой как опухоль с низким/пренебрежимо малым уровнем PD-L1 или опухоль с высоким уровнем PD-L1, с помощью антитела к PD-L1, в частности дурвалумаба. Описанные в данном документе способы лечения рака мочевого пузыря включают введение антитела к PD-L1 в качестве противораковой терапии первой линии в эффективном количестве для лечения рака мочевого пузыря субъекта. Способы лечения, описанные в данном документе, могут также включать введение эффективного количества антитела к PD-L1 субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, после того, как субъект получил лечение с помощью противораковой терапии первой линии, такой как стандартная (SoC) терапия, например, с помощью платиносодержащего лекарственного средства, но у него наблюдалось прогрессирование

или рецидив после терапии SoC первой линии. В конкретном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MEDI4736). В вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят, одновременно либо последовательно, совместно с эффективным количеством другого противоракового терапевтического или иммунотерапевтического средства, например, антитела к CTLA4, такого как тремелидумаб, или его антигенсвязывающего фрагмента.

PD-L1

Роль иммунной системы, в частности цитотоксичности, опосредованной Т-клетками, в контроле опухолей хорошо известна. Появляется все больше доказательств того, что Т-клетки контролируют рост опухоли и выживаемость пациентов с раком как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Однако опухолеспецифичные Т-клеточные ответы у пациентов с раком трудно формировать и поддерживать.

В двух путях модулирования Т-клеток, которые важны для функции иммунных клеток, сигнал передается через белки лиганд 1 белка программируемой гибели клеток (PD-L1, также известный как B7H-1 или CD274) и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4, CD152).

PD-L1 является частью сложной системы иммуномодулирующих рецепторов и лигандов, которые участвуют в контроле активации Т-клеток. Белок PD-L1 является представителем семейства B7 лигандов, которые ингибируют активность Т-клеток посредством связывания с рецептором PD-1 и с CD80. В нормальных тканях PD-L1 экспрессируется на Т-клетках, В-клетках, дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках, тучных клетках костномозгового происхождения, а также на различных клетках, не являющихся гемопоэтическими. Его нормальной функцией является регуляция баланса между активацией и толерантностью Т-клеток посредством взаимодействия с его двумя рецепторными белками: "белком 1 программируемой гибели клеток" (также известным как PD-1 или CD279) и CD80 (также известным как B7-1 или B7.1).

PD-L1 также экспрессируется опухолями и действует во множестве очагов, помогая опухолям избегать выявления и устранения иммунной системой хозяина. PD-L1 экспрессируется с высокой частотой при широком спектре форм рака. Экспрессия PD-L1 как в опухолевых клетках (ТС), так и в инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (IC)

индуцируется провоспалительными сигналами, которые обычно ассоциированы с адаптивным иммунным ответом (например, выработкой $IFN\gamma$). При связывании PD-L1 с PD-1 на активированных Т-клетках ингибирующий сигнал доставляется в Т-клетки, тем самым защищая опухоль от иммунной элиминации. PD-L1 также может ингибировать активность Т-клеток путем связывания с CD80, хотя точный механизм находится в стадии изучения. При некоторых формах рака экспрессия PD-L1 была ассоциирована со снижением выживаемости и неблагоприятным прогнозом. Антитела, которые блокируют взаимодействие между PD-L1 и его рецептором, способны к ослаблению PD-L1-зависимых иммунодепрессивных эффектов и к усилению цитотоксической активности противоопухолевых Т-клеток *in vitro*. Кроме того, исследования *in vivo* показали, что дурвалумаб ингибирует рост опухоли в ксенотрансплантатных моделях посредством Т-клеточно-зависимого механизма. Без ограничения какой-либо теорией, дурвалумаб в способах согласно настоящему изобретению стимулирует противоопухолевый иммунный ответ у субъекта с раком мочевого пузыря путем связывания с PD-L1 и сдвига баланса в сторону противоопухолевого ответа.

CTLA4

В отличие от PD-L1, антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), конститутивно экспрессируется регуляторными Т-клетками, и его экспрессия повышена на активированных Т-клетках. CTLA4 служит в качестве коингибитора для удержания Т-клеточных ответов под контролем после CD28-опосредованной активации Т-клеток. Полагают, что после привлечения Т-клеточных рецепторов (TCR) CTLA4 регулирует амплитуду ранней активации необученных Т-клеток и Т-клеток памяти и является частью центрального ингибирующего пути, который оказывает влияние как на противоопухолевый иммунитет, так и на аутоиммунитет. CTLA4 экспрессируется главным образом на Т-клетках, и экспрессия его лигандов CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) в значительной степени ограничивается антигенпрезентирующими клетками, Т-клетками и другими клетками, опосредующими иммунитет. Связывание CTLA-4 с CD80 или CD86 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (IC) приводит к ингибированию активации Т-клеток. Сообщалось о том, что антагонистические антитела к CTLA4, которые блокируют сигнальный путь CTLA4, усиливают активацию Т-клеток. Одно такое антитело, ипилимумаб, было одобрено FDA в 2011 году для лечения

метастатической меланомы. Другое антитело к CTLA4, тремелимуаб, тестировали в испытаниях III фазы в отношении лечения запущенной меланомы, но в то же время оно существенно не увеличивает общую выживаемость пациентов по сравнению со стандартом лечения (темозоломидом или дакарбазином).

Антитела к PD-L1

Антитела, которые специфично связывают PD-L1 и ингибируют его активность (например, связывание с PD-1 и/или CD80), применимы для лечения рака мочевого пузыря (например, UC).

Дурвалумаб (MEDI4736), иллюстративное антитело к PD-L1, представляет собой человеческое моноклональное антитело (mAb) (иммуноглобулин G1 (IgG1) каппа), созданное методами генной инженерии для снижения антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCD). Дурвалумаб связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 на Т-клетках и рецепторами-кластерами дифференцировки (CD80, B7.1) на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (IC). Дурвалумаб может ослаблять опосредованное PD-L1 подавление активации Т-клеток человека *in vitro* путем антагонистического влияния на ингибирующий эффект PD-L1 в отношении первичных Т-клеток человека, что приводит к восстановлению их пролиферации и высвобождению гамма-интерферона (IFN γ), и может ингибировать рост опухоли в ксенотрансплантатной модели посредством Т-клеточно-зависимого механизма.

Информацию, касающуюся дурвалумаба (или его фрагментов) для применения в способах, предусмотренных в данном документе, можно найти в патенте США № 8779108, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Домен дурвалумаба, представляющий собой кристаллизующийся фрагмент (Fc), содержит тройную мутацию в константном домене тяжелой цепи IgG1, которая уменьшает связывание с компонентом C1q системы комплемента и Fc γ -рецепторами, отвечающими за опосредование антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC).

Дурвалумаб (MEDI4736) и его антигенсвязывающие фрагменты для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область легкой

цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 5-7, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 8-10. Средние специалисты в данной области смогут легко идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm, определенные по Kabat или определенные согласно другим системам, известным средним специалистам в данной области. В конкретном аспекте дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит последовательности CDR переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела 2.14H9OPT, раскрытые в WO 2011/066389 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Способы лечения рака мочевого пузыря, описанные в данном документе, особенно эффективны для субъектов, имеющих рак мочевого пузыря, а именно UC. Способы также эффективны для лечения субъектов, раковые или опухолевые клетки или ткань мочевого пузыря которых были идентифицированы как экспрессирующие PD-L1 на низких уровнях (с низким уровнем PD-L1) или PD-L1 на отсутствующих/низких уровнях (с низким/отсутствующим уровнем PD-L1), в том числе клетки или ткань UC. Кроме того, способы, описанные в данном документе, эффективны для лечения рака мочевого пузыря, например, UC, у субъектов, имеющих раковые опухоли мочевого пузыря (например, UC), экспрессирующие PD-L1 на высоких уровнях (например, опухоли с высоким уровнем PD-L1).

Доступные в настоящее время виды терапии запущенных или метастатических уротелиальных карцином (UC) и связанные с ними недостатки

Начальная терапия для лечения местнораспространенного заболевания

Местнораспространенную UC обычно лечат с помощью радикальной цистэктомии и неoadъювантной и адъювантной химиотерапии. Системная комбинированная

химиотерапия средством на основе платины является предпочтительной схемой как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме. Пациенты, у которых рецидив заболевания наблюдается более чем через 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной терапии, могут быть подвергнуты повторному лечению с помощью терапии с использованием препаратов платины в качестве схемы первой линии (1L), как описано ниже. Однако у примерно 25% пациентов рецидив заболевания наблюдается в течение 1 года после терапии. Эти пациенты не удовлетворяют критериям назначения стандартной терапии с использованием препаратов платины и имеют ограниченные варианты лечения.

Терапия первой линии с использованием препаратов платины для лечения местнораспространенного или метастатического заболевания

Для пациентов с местнораспространенной или метастатической UC системная комбинированная химиотерапия, включающая применение цисплатина, введенная почти 30 лет назад, в настоящее время является стандартом лечения (SoC). Химиотерапия первой линии (1L) включает применение цисплатина/гемцитабина или метотрексата, винбластина, ADRIAMYCIN™ (доксорубицина) и цисплатина (MVAC). В рамках этих схем лечения достигались показатели частоты объективного ответа (ORR) от 46% до 60%, медианная выживаемость без прогрессирования (PFS) от 7 до 8 месяцев и медианная общая выживаемость (OS) от 13 до 15 месяцев при схеме терапии 1L. Однако примерно половине пациентов не подходит химиотерапия, включающая применение цисплатина, из-за плохого общего состояния, нарушения функции почек или сопутствующей патологии; таким пациентам обычно назначают паллиативную терапию согласно схеме с использованием карбоплатина или монотерапию таксаном или гемцитабином. Эти способы лечения менее эффективны, чем химиотерапия с использованием цисплатина, и в них достигаются показатели частоты объективного ответа (ORR), составляющие примерно 30%-40%; медианная PFS, составляющая примерно 3-6 месяцев; и медианная OS, редко превышающая 10 месяцев.

Терапия после применения препаратов платины

Несмотря на клиническую пользу режима 1L, у пациентов неизменно происходит прогрессирование заболевания после прекращения ими получения химиотерапии, даже у тех пациентов, которые изначально отвечают на химиотерапию. Примерно 6500 пациентов

в США ежегодно переходят на терапию второй линии (2L) для лечения местнораспространенной или метастатической UC.

В настоящее время в США не существует доступной терапии или стандартной терапии для пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование после терапии 1L или у которых произошел рецидив в течение 1 года после неoadъювантной или адъювантной терапии. В Европе винфлунин был одобрен для терапии 2L на основании рандомизированного испытания фазы 3, в котором сравнивали комбинацию винфлунин + наилучшая поддерживающая терапия (BSC) и BSC в отдельности у пациентов с UC, у которых наблюдалось прогрессирование после химиотерапии 1L, включающей применение препаратов платины. Однако в этом испытании не была достигнута его первичная конечная точка OS. Апостериорный многофакторный анализ Кокса с поправкой на прогностические факторы показал снижение риска смерти на 23% у пациентов, получавших винфлунин + BSC, по сравнению с теми, кто получал только BSC (отношение рисков [HR] = 0,77 [95% CI: 0,61, 0,98]; $p = 0,036$). В популяции, удовлетворяющей критериям, медианная OS была большей для пациентов, получавших лечение винфлунином + BSC, чем для пациентов, получавших лечение с помощью BSC (6,9 в сравнении с 4,3 месяца соответственно; HR = 0,78 [95% CI: 0,61, 0,99]; $p = 0,040$). Улучшенную ORR (8,6% в сравнении с 0%; 95% CI: 5,0%, 13,7%; $p = 0,006$) и медианную PFS (3,0 в сравнении с 1,5 месяца; $p = 0,001$) наблюдали в поддающейся оценке популяции пациентов. В испытании медианная продолжительность ответа (DoR) на терапию винфлунином составляла 7,4 месяца.

В США виды терапии после применения препаратов платины включают применение вне зарегистрированных показаний таксана (доцетаксела, паклитаксела, наб-паклитаксела) или комбинации паклитаксела с гемцитабином. Свидетельства, подтверждающие обоснованность применения этих средств, в основном получены из небольших неконтролируемых исследований фазы 2 с крайне изменчивыми результатами, которые зависят от выбора пациентов. Анализ часто применяемого лечения второй линии (2L) с использованием цитотоксических средств монокомпонентной химиотерапии продемонстрировал, что показатели ORR составляли примерно 10%, а OS не улучшалась. Мета-анализ моно- и двухкомпонентной химиотерапии 2L, включающей применение цисплатина или карбоплатина, показал улучшение ORR (14,2% в сравнении с 31,9% соответственно) для двухкомпонентной химиотерапии и небольшое различие в медианной

PFS (2,7 в сравнении с 4,1 месяца соответственно) или медианной OS (7,0 в сравнении с 8,5 месяца) соответственно. Объединенные данные из десяти испытаний фазы 2, в которых оценивалась химиотерапия 2L, биологические препараты и комбинированная терапия с использованием химиотерапии и биологических средств, продемонстрировали показатель OS через 12 месяцев, составляющий 20% (95% CI: 17, 24).

Эти виды химиотерапии являются паллиативными и характеризуются значительными неблагоприятными реакциями, которые могут приводить к непереносимости лечения. Сообщалось о токсичности 3 или 4 степени, которая включала без ограничения нейтропению, анемию, усталость, запор и тромбоцитопению. Местнораспространенная или метастатическая UC у пациентов, которые ранее получали терапию с использованием препаратов платины, является серьезным и опасным для жизни состоянием, для которого обоснованно необходимы новые виды лечения и схемы терапии. В способах согласно настоящему изобретению предусмотрены такие необходимые виды лечения и схемы терапии для пациентов, имеющих UC, запущенную UC или метастатическую UC.

Монотерапия или комбинированная терапия с помощью антитела к PD-L1 (дурвалумаба) для лечения рака мочевого пузыря, например, UC

Способы, описанные в данном документе, обеспечивают медицинскую и клиническую пользу, связанную с введением антитела к PD-L1, такого как дурвалумаб, субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, например, UC, и нуждающемуся в лечении, в эффективном количестве для лечения рака мочевого пузыря, например, UC, у субъекта. Терапевтическая польза антитела к PD-L1, в частности дурвалумаба, в качестве средства монотерапии или лечения первой линии (1L) при раке мочевого пузыря, таком как UC, описана в данном документе и продемонстрирована в примерах.

В настоящее время в США нет ни доступной терапии, ни стандартной терапии для пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (UC), у которых наблюдалось прогрессирование после терапии первой линии (1L) или у которых произошел рецидив в течение 1 года после неoadъювантной или адъювантной терапии, например, включающей лечение с помощью платиносодержащего химиотерапевтического лекарственного средства или схемы приема такого лекарственного средства. Виды химиотерапии после применения препаратов платины, как правило,

являются паллиативными, характеризуются ограниченной клинической эффективностью и значительными неблагоприятными реакциями. Местнораспространенная или метастатическая УС представляет собой опасное для жизни заболевание, для которого существует большая неудовлетворенная потребность в новых вариантах лечения пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование во время или после прохождения лечения, включающего схему приема платиносодержащего химиотерапевтического лекарственного средства.

Соответственно, чтобы удовлетворить эту потребность, способы согласно настоящему изобретению обеспечивают эффективную терапевтическую пользу, связанную с применением антитела к PD-L1, в частности дурвалумаба, для лечения субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, такой как УС, и для лечения субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, такой как УС, у которого рак прогрессировал или у которого произошел рецидив в течение года после лечения рака первой линии (1L), как, например, с помощью платиносодержащего химиотерапевтического лекарственного средства или схемы приема такого лекарственного средства.

В вариантах осуществления всех описанных способов согласно настоящему изобретению у субъекта, проходящего лечение или подлежащего лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, идентифицировано наличие рака мочевого пузыря, в частности УС, с различными уровнями экспрессии PD-L1. В некоторых вариантах осуществления раковые или опухолевые клетки или ткань субъекта с раком мочевого пузыря, в частности УС, экспрессируют PD-L1 на уровнях от отсутствующих до низких (с низким/отсутствующим уровнем PD-L1) или PD-L1 на высоких уровнях (с высоким уровнем PD-L1). Согласно настоящему изобретению способы лечения, включающие применение антитела к PD-L1, и в частности, дурвалумаба, для лечения рака мочевого пузыря, особенно УС, охватывают введение нуждающемуся субъекту эффективного количества антитела к PD-L1, в частности дурвалумаба, для лечения рака мочевого пузыря субъекта, например, УС, если рак или опухоль идентифицированы в отношении экспрессии PD-L1 как характеризующиеся низким/отсутствующим уровнем PD-L1 или высоким уровнем PD-L1. В одном варианте осуществления раковая или опухолевая клетка или ткань считается характеризующейся низким/отсутствующим уровнем PD-L1, если уровень экспрессии PD-L1 составляет менее 25% по сравнению с

подходящим контролем, например, при измерении с помощью иммуногистохимического анализа или анализа окрашивания. В одном варианте осуществления раковая или опухолевая клетка или ткань считается характеризующейся высоким уровнем PD-L1, если уровень экспрессии PD-L1 превышает 25% по сравнению с подходящим контролем, например, при измерении с помощью иммуногистохимического анализа или анализа окрашивания. Как будет понятно практикующему специалисту в данной области, пороговые значения для экспрессии PD-L1 в раковых или опухолевых клетках и тканях, определяемых как экспрессирующие PD-L1 на низких/отсутствующих уровнях PD-L1 или высоких уровнях PD-L1 по сравнению с контрольными уровнями, зависят от типа анализа или анализов, используемых для определения экспрессии PD-L1; такие анализы легко могут быть применены на практике специалистами в данной области.

В вариантах осуществления всех упомянутых выше способов антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб, вводимый в эффективном количестве (или дозе) от 1 мг/кг до 50 мг/кг, или от приблизительно 4 мг/кг до 5 мг/кг, или от 5 мг/кг до 10 мг/кг, или от 10 мг/кг до 50 мг/кг, или от 10 мг/кг до 30 мг/кг, или от 10 мг/кг до 20 мг/кг, или 10 мг/кг, или 20 мг/кг, или 1500 мг раз в неделю, раз в две недели, (Q2W), раз в три недели (Q3W), раз в четыре недели (Q4W), раз в пять недель (Q5W), раз в шесть недель (Q6W), раз в семь недель (Q7W), раз в восемь недель (Q8W) и вплоть до раза в шесть месяцев или реже. В конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 10 мг/кг Q2W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря (или UC). В конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 10 мг/кг Q4W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря (или UC). В конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 20 мг/кг Q2W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря (или UC). В конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 20 мг/кг Q4W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря (или UC). В конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 1,5 г Q2W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря (или UC). В конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят

субъекту с раком мочевого пузыря, таким как UC, в эффективном количестве 1,5 г Q4W в качестве терапевтического средства против рака мочевого пузыря (или UC). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1, например, дурвалумаб, вводят внутривенно, как, например, путем внутривенной (IV) инфузии. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1, например, дурвалумаб, доставляется с помощью IV инфузии в течение заранее определенного периода времени, как, например, в течение 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 минут. В конкретном варианте осуществления доза антитела к PD-L1, например, дурвалумаба, доставляется с помощью IV инфузии в течение 60 минут. В связанных вариантах осуществления антитело к PD-L1, например, дурвалумаб, вводят до достижения у субъекта конечной точки, например, общего или полного ответа или общей выживаемости, прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Такие конечные точки могут быть определены квалифицированным практикующим врачом или клиницистом.

В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 (например, дурвалумаб) вводят совместно с другим терапевтическим, иммунотерапевтическим или химиотерапевтическим средством, таким как антитело к CTLA4 (например, тремелимумаб). В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство, являющееся стандартом лечения, такое как химиотерапевтическое средство на основе платины, платиносодержащее химиотерапевтическое средство и т. п., также вводят вместе с антителом к PD-L1 и/или антителом к CTLA4 или их антигенсвязывающими фрагментами. При такой комбинированной терапии антитела можно вводить по отдельности или вместе, в одно и то же время или в разное время. Кроме того, лекарственное средство, являющееся стандартом лечения, можно вводить одновременно с введением антитела к PD-L1 и/или антитела к CTLA4 или в другое время относительно него.

Лечение с помощью антитела к PD-L1 и антитела к CTLA4 (тремелимумаба)

Субъектов, страдающих раком мочевого пузыря (например, UC), можно протестировать в отношении экспрессии полинуклеотида или полипептида PD-L1 в ходе выбора способа лечения. Пациентов, идентифицированных как имеющих опухоли, которые экспрессируют PD-L1 на пренебрежимо малых или низких уровнях (например, определяемых по Ct или баллу ИHC-M), или имеющих пониженные (низкие) или невыявляемые уровни PD-L1 по сравнению с эталонным уровнем, идентифицируют как

отвечающих на лечение с помощью антитела к PD-L1, таким как дурвалумаб, или комбинации антитела к PD-L1 и антитела к CTLA4, такого как тремелимумаб. Таким субъектам вводят антитело к PD-L1, такое как дурвалумаб, или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации с тремелимумабом.

Информацию относительно тремелимумаба (или его антигенсвязывающих фрагментов) для применения в способах, предусмотренных в данном документе, можно найти в патенте США № 6682736 (в котором тремелимумаб обозначен как 11.2.1), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Тремелимумаб (также известный как CP-675,206, CP-675, CP-675206 и тицилимумаб) представляет собой моноклональное антитело IgG₂ человека, которое является высокоизбирательным в отношении CTLA4 и блокирует связывание CTLA4 с CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2). Было показано, что он приводит к активации иммунитета *in vitro*, и у некоторых пациентов, получавших лечение тремелимумабом, наблюдали регрессию опухоли.

Тремелимумаб для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит тяжелую цепь и легкую цепь или переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В конкретном аспекте тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12. В конкретном аспекте тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 13-15, и где переменная область легкой цепи содержит определенные по Kabat последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 под SEQ ID NO: 16-18. Средние специалисты в данной области смогут без труда идентифицировать CDR, определенные по Chothia, определенные по Abm, определенные по Kabat или определенные согласно другим системам, известным средним специалистам в данной области. В конкретном аспекте тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах,

предусмотренных в данном документе, содержит последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи антитела 11.2.1, раскрытого в патенте США № 6682736, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В определенных аспектах субъекту, у которого обнаружен рак мочевого пузыря, а именно UC, вводят дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. Дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент и тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить только один раз или нечасто, по-прежнему обеспечивая при этом пользу для пациента. В дополнительных аспектах субъекту вводят дополнительные последующие дозы. Последующие дозы можно вводить с различными интервалами времени в зависимости от возраста, массы тела субъекта, клинической оценки, опухолевой нагрузки и/или других факторов, в том числе квалифицированного мнения лечащего врача, клинициста или практикующего врача.

Интервалы между дозами дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента могут составлять две недели (Q2W), три недели (Q3W) или четыре недели (Q4W). Интервалы между дозами тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента могут составлять четыре недели. Интервалы между дозами тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента могут составлять две недели, три недели, четыре недели и т. д., вплоть до двенадцати недель, при приеме до четырех доз за цикл. В определенном варианте осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, например, UC, в дозе 1500 мг (1,5 г) раз в 4 недели (1500 мг Q4W, IV) в комбинации с тремелимумабом, вводимым в дозе 75 мг раз в четыре недели (75 мг Q4W, IV), в количестве до четырех доз/цикл каждого. В одном варианте осуществления за этим комбинированным лечением следует введение дурвалумаба в дозе 1500 мг (1,5 г) раз в четыре недели (1500 мг Q4W, IV). В одном варианте осуществления у субъекта с раком мочевого пузыря, например, UC, идентифицировано наличие раковых или опухолевых клеток или ткани, которые в отношении экспрессии PD-L1 характеризуются низким/отсутствующим уровнем PD-L1; низким уровнем PD-L1 или высоким уровнем PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят по меньшей мере две дозы дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления субъекту можно вводить по меньшей мере три дозы, по меньшей мере четыре дозы, по меньшей мере пять доз, по меньшей мере шесть доз, по меньшей мере семь доз, по меньшей мере восемь доз, по меньшей мере девять доз, по меньшей мере десять доз или по меньшей мере пятнадцать или больше доз одного или обоих из антитела к PD-L1 и/или антитела к CTLA4. В некоторых вариантах осуществления дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение двухнедельного периода лечения, в течение четырехнедельного периода лечения, в течение шестинедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения или в течение годового или большего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение четырехнедельного периода лечения, в течение восьминедельного периода лечения, в течение двенадцатинедельного периода лечения, в течение шестнадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатинедельного периода лечения, в течение двадцатичетырехнедельного периода лечения, в течение тридцатишестинедельного периода лечения, в течение сорокавосьминедельного периода лечения или в течение годового или большего периода лечения. В конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят Q2W или Q4W до появления ответа субъекта, до прогрессирования заболевания или до проявления неприемлемой токсичности. В другом конкретном варианте осуществления дурвалумаб вводят совместно с тремелимумабом Q2W или Q4W до появления ответа субъекта, до прогрессирования заболевания или до проявления неприемлемой токсичности.

Количество дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и количество тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, которое следует вводить субъекту с раком мочевого пузыря, в частности UC, будет зависеть от различных параметров, таких как возраст, масса тела пациента, клиническая оценка, опухолевая нагрузка и/или другие факторы, в том числе квалифицированное мнение лечащего врача.

В определенном аспекте субъекту с раком мочевого пузыря, в частности UC, вводят дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 1 мг/кг до 20 мг/кг, в

частности в дозе 1,5 г, раз в 2 недели (Q2W) в комбинации с тремелимумабом или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе от 1 мг/кг до 5 мг/кг, в частности в дозе 75 мг, Q4W, в количестве до 4 доз/цикл. В определенном аспекте субъекту с раком мочевого пузыря, в частности UC, вводят дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе от 1 мг/кг до 20 мг/кг, в частности в дозе 1,5 г, раз в 4 недели (Q4W) в комбинации с тремелимумабом или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе от 1 мг/кг до 5 мг/кг, в частности в дозе 75 мг, Q4W, в количестве до 4 доз/цикл. В каждом из этих аспектов пациенту вводят дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в дозе 1,5 г Q4W после введения тремелимумаба. В одном варианте осуществления антитела вводят субъекту путем внутривенной инфузии.

Антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как, например, дурвалумаб, и/или антитело к CTLA4 или его антигенсвязывающий фрагмент, как, например, тремелимумаб, можно вводить в описанных способах с помощью любого приемлемого пути введения, известного и используемого в соответствующей области техники. Без ограничения, введение одного или нескольких антител можно осуществлять с помощью внутривенного (например, внутривенной инфузии), парентерального или подкожного путей введения. В конкретном варианте осуществления введение осуществляют путем внутривенной (IV) инфузии.

В определенных аспектах 10 мг/кг дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, такой как UC, раз в две недели (Q2W), например, путем внутривенной инфузии, до появления ответа субъекта на лечение с помощью антитела к PD-L1 (например, достижения ORR, OS, PFS или CR), до прогрессирования заболевания или до возникновения неприемлемой токсичности. В одном варианте осуществления внутривенную инфузию осуществляют в течение 60 минут. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят в комбинации с антителом к CTLA1, таким как тремелимумаб, в одно и то же время либо в разные заранее определенные моменты времени или циклы введения.

В определенных аспектах 1,5 г дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, такой как UC, раз в четыре недели (Q4W), например, путем внутривенной инфузии, до появления ответа субъекта на лечение с помощью антитела к PD-L1 (например, достижения ORR, OS, PFS или CR), до

прогрессирования заболевания или до возникновения неприемлемой токсичности. В одном варианте осуществления дурвалумаб вводят в комбинации с антителом к CTLA1, таким как тремелимумаб, в одно и то же время либо в разные заранее определенные моменты времени или циклы введения.

В определенных аспектах 1,5 г дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, такой как UC, раз в четыре недели (Q4W) в комбинации с введением 75 мг тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента раз в четыре недели (Q4W) в количестве до 4 доз за цикл введения. После введения 1,5 г дурвалумаба Q4W следует введение 75 мг тремелимумаба Q4W. В одном варианте осуществления введение осуществляют путем внутривенной инфузии. В определенных аспектах комбинацию дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят до появления ответа субъекта на лечение (например, достижения ORR, OS, PFS или CR), до прогрессирования заболевания или до возникновения неприемлемой токсичности.

Способы, предусмотренные в данном документе, как показано, уменьшают или замедляют темпы роста раковой опухоли мочевого пузыря, и в частности, темпы роста опухоли уротелиальной карциномы. В некоторых аспектах снижение или замедление темпов роста опухоли может быть статистически значимым. Снижение темпов роста раковой опухоли мочевого пузыря (например, UC) можно измерять путем сравнения с темпами роста опухоли субъекта в исходный момент времени, с ожидаемыми темпами роста опухоли, с ожидаемыми темпами роста опухоли по данным из большой популяции пациентов или по данным о темпах роста опухоли в контрольной популяции. Кроме того, снижение темпов роста (или размера) раковой опухоли мочевого пузыря (например, UC) можно измерять путем сравнения темпов роста или размера опухоли субъекта в определенный момент времени после лечения субъекта с помощью антитела к PD-L1 (например, дурвалумаба) или его антигенсвязывающего фрагмента в отдельности или в комбинации с антителом к CTLA4 (например, тремелимумабом) или его антигенсвязывающим фрагментом в сравнении с темпами роста или размером опухоли в исходный момент времени.

В определенных аспектах ответ опухоли измеряют с применением иммунозависимых критериев ответа (irRc). В определенных аспектах ответ опухоли измеряют с применением критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST). Эти методики измерения ответа известны и применяются на практике специалистами в данной области.

В определенных аспектах ответ субъекта на лечение рака мочевого пузыря может быть выявлен через приблизительно 1,5-7,5 месяца. В определенных аспектах ответ субъекта на лечение рака мочевого пузыря может быть выявлен к приблизительно неделе 4, неделе 5, неделе 6, неделе 7, неделе 8, неделе 9, неделе 10, неделе 11, неделе 12, неделе 13, неделе 14, неделе 15, неделе 16, неделе 17, неделе 18, неделе 19 или неделе 20 или в промежутке между ними. В определенных аспектах ответ субъекта на лечение рака мочевого пузыря может быть выявлен в неделю 25, неделю 28, неделю 30, неделю 33, неделю 35, неделю 40, неделю 45 или неделю 50 или в промежутке между ними. В определенных аспектах ответ субъекта на лечение рака мочевого пузыря может быть выявлен в неделю 60, неделю 65, неделю 70 или позже. В определенных аспектах ответ субъекта на лечение рака мочевого пузыря является длительным, так что ответ у субъектов сохраняется в течение 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 12 месяцев и дольше в ходе лечения в соответствии со способами согласно настоящему изобретению.

В определенных аспектах у субъекта, получающего лечение согласно описанным способам, достигается контроль заболевания (DC), который также служит для обозначения ответа субъекта. Контроль заболевания может представлять собой полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или стабилизацию заболевания (SD). "Полный ответ" (CR) относится к исчезновению всех очагов, независимо от того, поддаются ли они измерению, и отсутствию новых очагов. Подтверждение можно получить с помощью повторной последующей оценки не ранее чем через четыре недели после даты первого документального подтверждения. Новые не поддающиеся измерению очаги исключают CR. "Частичный ответ" (PR) относится к уменьшению опухолевой нагрузки на $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем. Подтверждение можно получить с помощью последующей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после даты первого документального подтверждения. "Стабилизация заболевания" (SD) указывает на то, что не может быть установлено уменьшение опухолевой нагрузки менее чем на 30% по сравнению

с исходным уровнем и не может быть установлено увеличение на 20% или больше по сравнению с наиболее низким уровнем.

В определенных аспектах введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в отдельности в качестве монотерапии, либо в комбинации с тремелимумабом или его антигенсвязывающим фрагментом, либо в комбинации со стандартной схемой терапии может увеличивать выживаемость без прогрессирования (PFS) субъекта, проходящего лечение. В определенных аспектах введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в отдельности в качестве монотерапии, либо в комбинации с тремелимумабом или его антигенсвязывающим фрагментом, либо в комбинации со стандартной схемой терапии может увеличивать общую выживаемость (OS) субъекта, проходящего лечение.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение по меньшей мере одним химиотерапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение по меньшей мере двумя химиотерапевтическими средствами. Химиотерапевтическое средство может представлять собой, например, без ограничения, вемурафениб, эрлотиниб, афатиниб, цетуксимаб, карбоплатин, бевацизумаб, эрлотиниб, гефитиниб и/или пеметрексед. В определенных вариантах осуществления субъект получал стандартное лечение (SoC), включающее, например, без ограничения, применение цисплатина, карбоплатина, двухкомпонентной комбинации цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин. (См., например, R. Nagourney et al., 2008, *Clin. Breast Cancer*, Vol. 8, No. 5:432-435).

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет индекс общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG) (Oken MM, et al. *Am. J. Clin. Oncol.* 5: 649–55 (1982)), составляющий 0, 1 или 2 до введения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или комбинации дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

Как предусмотрено в данном документе, дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент также может снижать уровни свободного (растворимого) PD-L1. "Свободный (растворимый) PD-L1" относится к PD-L1, который не является связанным (например, дурвалумабом). В некоторых вариантах осуществления уровни sPD-L1 снижаются и/или не

выявляются после введения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, или после введения комбинации дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелиумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления в результате введения дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или введения комбинации дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелиумаба или его антигенсвязывающего фрагмента снижается скорость увеличения уровней свободного (растворимого) PD-L1 по сравнению, например, со скоростью увеличения уровней свободного (растворимого) PD-L1 до описанных введений.

Лечение субъекта с раком или опухолью мочевого пузыря, такой как UC, с помощью дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или комбинации дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелиумаба или его антигенсвязывающего фрагмента (т. е. совместной терапии), как предусмотрено в данном документе, в некоторых случаях может приводить к аддитивному и/или синергическому эффекту. Используемый в данном документе термин "синергический" относится к комбинации средств терапии (например, к комбинации дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелиумаба или его антигенсвязывающего фрагмента; или к комбинации дурвалумаба или антигенсвязывающего фрагмента и другого средства противораковой терапии или терапии SoC), которая является более эффективной, чем аддитивные эффекты отдельных средств терапии.

Синергический эффект комбинации средств терапии (например, комбинации дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и тремелиумаба или его антигенсвязывающего фрагмента) позволяет применять более низкие дозы одного или нескольких терапевтических средств и/или менее часто вводить терапевтические средства субъекту с раком или опухолью мочевого пузыря, такой как UC. Возможность использования более низких доз терапевтических средств и/или менее частого введения таких терапевтических средств позволяет снизить токсичность, ассоциированную с введением средств терапии субъекту, без снижения эффективности средств терапии при лечении рака или опухоли мочевого пузыря, такой как UC. Кроме того, синергический эффект может приводить к повышению эффективности терапевтических средств при контроле, лечении или улучшении проявлений солидной раковой опухоли мочевого пузыря. Благодаря синергическому эффекту комбинации терапевтических средств можно

избежать неблагоприятных или нежелательных побочных эффектов, связанных с применением каждого из средств терапии в отдельности (в качестве монотерапии), например, в более высокой дозе, или уменьшить их.

При совместной терапии дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент может быть необязательно включен в ту же фармацевтическую композицию, что и тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, или дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент может быть включен в отдельную фармацевтическую композицию. В этом последнем случае фармацевтическая композиция, содержащая дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент, подходит для введения до введения, одновременно с введением или после введения фармацевтической композиции, содержащей тремелимумаб или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных случаях введение дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту в одной композиции совпадает по времени с введением тремелимумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в отдельной композиции.

При практическом применении настоящего изобретения используют, если не указано иное, традиционные методики молекулярной биологии (в том числе рекомбинантные методики), микробиологии, клеточной биологии, биохимии, иммуногистохимии и иммунологии, которые полностью находятся в пределах компетенции специалиста в данной области. Такие методики в полном объеме объясняются в литературе, как, например, в "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", второе издание (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology", "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller and Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991). Данные методики применимы для получения полинуклеотидов и полипептидов согласно настоящему изобретению и в силу этого могут учитываться при создании и осуществлении на практике настоящего изобретения. Особенно применимые методики для определенных вариантов осуществления будут обсуждаться в следующих разделах.

Следующие примеры изложены для того, чтобы предоставить средним специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как осуществлять и

применять аналитические, скрининговые и терапевтические способы согласно настоящему изобретению, и они не предназначены для ограничения объема того, что авторы настоящего изобретения считают своим изобретением.

Пример 1 – Свойства дурвалумаба, определенные по результатам клинических анализов

В этом примере представлен обзор клинико-фармакологических характеристик дурвалумаба и демонстрируется, что это антитело к PD-L1 или его антигенсвязывающий фрагмент демонстрирует свойства и характеристики, которые подтверждают его пригодность для применения в описанных способах лечения рака мочевого пузыря, такого как уротелиальная карцинома (UC), у субъекта, имеющего рак мочевого пузыря, такой как UC, и нуждающегося в этом.

А. Фармакокинетические характеристики (PK) дурвалумаба

Фармакокинетические характеристики (PK) дурвалумаба изучали у 1337 пациентов с солидными опухолями, которые получали дурвалумаб в дозах в диапазоне от 0,1 до 10 мг/кг, вводимых Q2W, или 15 мг/кг, вводимых раз в 3 недели (Q3W), или 20 мг/кг, вводимых раз в 4 недели (Q4W). Ожидается, что после лечения дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W PK-профиль будет находиться в линейном диапазоне и соответствовать таковому у типичных моноклональных антител (mAb). Основные результаты PK-анализов показали следующее.

- Дурвалумаб демонстрировал нелинейный PK-профиль в дозах < 3 мг/кг, вероятно, из-за насыщаемого клиренса, опосредованного мишенью, и демонстрировал линейный PK-профиль в дозах ≥ 3 мг/кг. Площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC; от 0 до 14 дней) увеличивалась более чем дозопропорционально в диапазоне доз от 0,1 до 3 мг/кг и увеличивалась дозопропорционально в дозах ≥ 3 мг/кг. Максимальная концентрация (C_{max}) увеличивалась дозопропорционально в пределах исследуемого диапазона доз.
- Равновесное состояние было достигнуто после около недели 16 повторного введения доз. Системное накопление при C_{max} и остаточной концентрации (C_{trough}) было соответственно 0,64-1,87-кратным и 3,39-4,93-кратным в исследуемом диапазоне доз.

- Средний системный линейный клиренс и центральный объем распределения составляли 226 мл/день и 3,51 л при умеренной изменчивости между субъектами, составлявшей соответственно 29,3% и 21,2%. Расчетный период полувыведения составлял приблизительно 21 день после введения дурвалумаба в дозе 10 мг/кг Q2W.
- Концентрация дурвалумаба, описывающая полумаксимальную емкость для нелинейного клиренса (K_m), составляла примерно 0,5 мкг/мл. На основании этой оценки ожидалось > 99% насыщение мишени при концентрации дурвалумаба примерно 50 мкг/мл. Ожидалось, что при дозе 10 мг/кг будет достигнуто данное воздействие на мишень у > 95% пациентов.
- Для предложенной дозы дурвалумаба 10 мг/кг Q2W IV не рекомендовалась коррекция дозы с учетом демографических данных или характеристик заболевания у пациентов на исходном уровне. По результатам популяционного PK-анализа не наблюдался клинически значимый эффект возраста, массы тела, пола, присутствующих антител к лекарственному средству (ADA), состояния, уровней альбумина, уровней LDH, уровней креатинина, уровней растворимого PD-L1 (sPD-L1), типа опухоли, расы, нарушения функции почек от легкого до умеренного, легкого нарушения функции печени или индекса состояния по ECOG в отношении PK-характеристик дурвалумаба.
- Популяционное PK-моделирование подтвердило применение потенциальной фиксированной схемы дозирования 750 мг Q2W IV или эквивалентной фиксированной схемы дозирования с менее частым введением 1500 мг Q4W IV.

В. Иммуногенность дурвалумаба

В целом, дурвалумаб демонстрировал низкую частоту выявления (2,6%; 37/1412) ADA, появляющихся после начала лечения, без клинически значимого эффекта в отношении PK после введения дозы 10 мг/кг Q2W IV.

В исследовании 1108 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01693562), описанном в примере 2 ниже, 25 (2,5%) из 1012 пациентов, получавших лечение дурвалумабом в дозе в диапазоне от 0,1 до 20 мг/кг, имели положительный результат тестирования на ADA, появляющиеся после начала лечения, и три (0,3%) пациента имели нейтрализующие антитела. Из 970 пациентов, получавших лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W, включая 191 пациента в когорте UC, 21 (2,2%) пациент имел положительный результат

тестирования на ADA, появляющиеся после начала лечения, а нейтрализующие антитела были выявлены только у 1 (0,1%) пациента. Титры ADA находились в диапазоне от 1 до 32 (в 75% случаев в диапазоне от 1 до 4 [n = 43], в 21% случаев в диапазоне от 8 до 32 [n = 12]) для большинства образцов, положительных на ADA. Присутствие ADA, по-видимому, не оказывало клинически значимый эффект в отношении PK-характеристик.

Для сравнения, в исследовании, включающем лечение пациентов, имеющих немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), 16 (3,6%) из 442 пациентов, получавших лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W, имели положительный результат тестирования на ADA, появляющиеся после начала лечения, и 2 (0,45%) пациента имели нейтрализующие антитела. В этом исследовании титры ADA были низкими и находились в диапазоне от 1 до 16 для 95% (18/19) образцов (1 образец имел титр 1024). Присутствие ADA, по-видимому, не оказывало клинически значимый эффект в отношении PK-характеристик, безопасности или эффективности в этом исследовании.

С. Фармакодинамические характеристики и взаимосвязь PK/PD

Связывание с мишенью. После IV введения дурвалумаба наблюдали дозозависимое подавление уровней свободного растворимого PD-L1 (sPD-L1). После введения дурвалумаба наблюдали полное подавление уровней sPD-L1 при уровнях дозы около $\geq 0,3$ мг/кг. После введения дурвалумаба в дозе 10 мг/кг Q2W > 93% пациентов демонстрировали полное подавление уровней sPD-L1 в течение всего интервала между введениями доз.

Фармакодинамические биомаркеры. Средние количества пролиферирующих CD8⁺ Т-клеток были значительно выше среднего значения в диапазоне изменчивости в день 10 (среднее \pm стандартная ошибка среднего [SEM]): 110% \pm 27%) и в день 15 (среднее \pm SEM: 67% \pm 15%) после введения 10 мг/кг дурвалумаба. Аналогичные тенденции наблюдали для пролиферирующих CD4⁺ Т-клеток в день 10 (среднее \pm SEM: 64% \pm 18%), хотя величина увеличения незначительно превышала диапазон изменчивости (RV). Никакие другие популяции лимфоцитов не продемонстрировали средние изменения по сравнению с исходным уровнем, которые превышали бы RV, в течение первых 100 дней испытания. Эти данные демонстрируют фармакодинамический эффект, который согласуется с предполагаемым механизмом действия дурвалумаба.

Эффект воздействия в отношении эффективности. Не было выявлено никакой связи между отдельными наблюдаемыми PK-воздействиями (концентрация по окончании инфузии дозы 1 [$C_{\max,1}$], перед инфузией дозы 1 или 2 [$C_{\min,2}$], перед инфузией в равновесном состоянии [$C_{\min,ss}$]) и конечными точками клинической эффективности (ORR и DoR при оценке в режиме BICR) для пациентов, получавших лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W IV в когорте UC в исследовании, описанном в данном документе (исследование 1108, пример 2). Эти полученные результаты согласуются с анализом зависимости ответа от воздействия.

Эффект воздействия в отношении безопасности. Не было выявлено никакой связи между отдельными наблюдаемыми PK-воздействиями ($C_{\max,1}$, $C_{\min,2}$ и $C_{\min,ss}$) и возникновением неблагоприятных явлений ((AE), AE, связанных с лечением, AESI, AESI, связанных с лечением (с дополнительным разделением по любой степени, ≥ 2 -й степени, ≥ 3 -й степени), и AE, приводящих к окончательному прекращению приема дурвалумаба) у пациентов, получавших лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W IV в исследовании 1108. Наблюдались несколько обратных тенденций (более слабо выраженные AE при более высоком уровне воздействия) и тенденций возрастания (более сильно выраженные AE при более высоком уровне воздействия). Эти тенденции, по-видимому, являлись случайными вариациями и не считались клинически значимыми, поскольку тенденции часто были противоречивыми и не согласовывались между испытаниями, типами AE или PK-показателями.

Обоснование дозы. Предлагаемая схема дозирования дурвалумаба в дозе 10 мг/кг Q2W подтверждалась надежным набором данных, полученных в ходе клинических и неклинических испытаний. Некоторые из ключевых особенностей включают в себя следующее. (i) Лечение дурвалумабом хорошо переносилось. Никакой токсичности, ограничивающей дозу, не наблюдали при дозах дурвалумаба 10 мг/кг Q2W или 20 мг/кг Q4W; (ii) клинически значимая эффективность, как обсуждается в примере 2 применительно к когорте UC клинического исследования (исследования 1108); (iii) достижение воздействия на мишень по результатам клинического анализа PK/PD-характеристик: PK-профиль дурвалумаба приближался к линейному в дозе ≥ 3 мг/кг Q2W (остаточная концентрация примерно 50 мкг/мл), что указывает на полное насыщение мишени. Популяционное PK-моделирование указывало на то, что после применения схемы

дозирования дурвалумаба в дозе 10 мг/кг Q2W у > 95% пациентов будет достигаться целевая остаточная концентрация ≥ 50 мг/мл с достижением полного насыщения мишени; (iv) достижение воздействия на мишень на основании неклинических моделей эффективности: дурвалумаб в дозе 10 мг/кг Q2W достигал медианной остаточной концентрации > 100 мкг/мл (идентифицированной как целевая концентрация дурвалумаба, которая приводила к максимальному ингибированию роста опухоли в мышинных моделях); (v) нет явной связи между РК-воздействием и эффективностью или безопасностью: не было выявлено взаимосвязи между воздействием и эффективностью в когорте UC в исследовании 1108, и не было выявлено четкой взаимосвязи между воздействием и безопасностью в популяциях для оценки безопасности в исследовании 1108 (или в исследовании, включающем лечение NSCLC с помощью антитела к PD-L1) после введения дурвалумаба в дозе 10 мг/кг; и (vi) после введения дурвалумаба в дозе 10 мг/кг Q2W наблюдалась частота выявления ADA 2,6% (у 37/1412 пациентов) без клинически значимого эффекта в отношении РК-характеристик. Таким образом, наблюдаемая клиническая активность у пациентов с UC наряду с контролируемым профилем безопасности и благоприятными коррелятами перехода подтверждают обоснованность введения дурвалумаба в дозе 10 мг/кг Q2W IV для лечения субъектов, имеющих UC.

D. Продолжительность лечения

Хотя оптимальная продолжительность терапии с помощью антитела к PD-1/PD-L1 до сих пор неясна, продолжительность лечения с помощью антитела к PD-1/PD-L1 в клинических испытаниях варьируется в диапазоне до 12 месяцев, 24 месяцев или до прогрессирования заболевания. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что, поскольку антитела к PD-1/PD-L1 в первую очередь биологически блокируют взаимодействие PD-L1 с PD-1, не изменяя экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках (TC) или в опухолеассоциированных иммунных клетках (IC), непрерывная блокада может оптимальным образом предотвращать истощение популяции Т-клеток. В предыдущих протоколах, включающих применение дурвалумаба, использовали ограниченную продолжительность лечения с возможностью повторного лечения. Поскольку для долгосрочного введения доз был продемонстрирован приемлемый профиль безопасности, и возникновение новых АЕ, по-видимому, выходило на плато в течение периода до 12 месяцев лечения, все протоколы с применением дурвалумаба охватывают непрерывное

лечение до прогрессирования заболевания. В конечном счете потенциальная выгода от того, что пациенты, получающие пользу от дурвалумаба, могут продолжать лечение по истечении 12 месяцев, оправдана, исходя из существующих рисков. По этой причине исследование, описанное в примере 2, включает лечение рака мочевого пузыря субъекта (например, UC) до прогрессирования заболевания.

Пример 2 – Клиническое испытание, включающее лечение субъектов, имеющих рак мочевого пузыря (UC), с помощью дурвалумаба

А. Общий план испытания

Данные, относящиеся к способам, описанным в данном документе, представлены из продолжающегося исследования 1108 - несравнительного открытого многоцентрового клинического испытания фазы 1/2 (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01693562). Фаза расширения числа пациентов, получающих максимальную переносимую дозу, в исследовании включала 17 различных опухолеспецифических когорт, в том числе когорту с раком мочевого пузыря (UC). Пациенты в фазе расширения числа пациентов, получающих максимальную переносимую дозу, получали лечение и продолжают получать лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W.

Создавали расширенную когорту пациентов с UC, получающих максимальную переносимую дозу, без ограничения по предшествующим линиям терапии, в которую должны были быть включены примерно 60 пациентов, имеющих гистологически или цитологически подтвержденную UC; первых 20 пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1, а последующие 40 пациентов должны были иметь $\geq 5\%$ опухолевых клеток, положительных в отношении экспрессии PD-L1. После этого 132 дополнительных пациента, имеющих гистологически или цитологически подтвержденную неоперабельную или метастатическую переходноклеточную (в том числе переходноклеточный и смешанный переходноклеточный/непереходноклеточный гистологические типы) карциному уротелия (в том числе мочевого пузыря, мочеточника, уретры и почечной лоханки), должны были быть включены в исследование независимо от экспрессии PD-L1; эти пациенты получили от 1 до 2 видов предшествующей системной терапии, в том числе схему с использованием препаратов платины. В частности, эти пациенты должны были получать по меньшей мере 1, но не более 2 предшествующих линий системной терапии для лечения неоперабельного или метастатического заболевания, в том

числе схему стандартной терапии с использованием препаратов платины, и у них должны были наблюдаться прогрессирование или резистентность по отношению к этим линиям терапии. Предшествующую радикальную химиолучевую терапию местнораспространенного заболевания, адъювантное лечение или неоадъювантное лечение считали предшествующей линией терапии при условии, что прогрессирование происходило через < 12 месяцев после начала терапии (для химиолучевого и адъювантного лечения) или < 12 месяцев после хирургической операции (для неоадъювантного лечения). Интервальное прогрессирование между 2 линиями терапии определяет отдельные линии терапии.

Первичной конечной точкой для когорты UC был подтвержденный объективный ответ (OR) согласно RECIST v1.1, определенный при независимой центральной оценке в слепом режиме (BICR). Ключевые вторичные конечные точки включали DoR, частоту контроля заболевания (DCR), PFS и OS.

В. Популяция пациентов

Пациенты, удовлетворяющие критериям, имели возраст ≥ 18 лет и гистологически или цитологически подтвержденную местнораспространенную или метастатическую UC. Критерии включения в исследование с учетом предыдущих линий терапии изложены в (А) выше. Пациенты имели индекс общего состояния по ECOG, равный 0 или 1, надлежащие функции органов и гематологические функции, а также свежий биоптат опухоли и/или архивную опухолевую ткань, доступные для тестирования в отношении PD-L1. Из испытания исключали пациентов с иммунодефицитом в анамнезе; с медицинскими состояниями, которые требовали системного подавления иммунного ответа; с тяжелыми иммуноопосредованными неблагоприятными реакциями в анамнезе; с не подвергавшимися лечению метастазами в центральной нервной системе; а также с вирусом иммунодефицита человека, активной формой туберкулеза или инфекционным гепатитом В или С.

С. Конечные точки и анализы эффективности

Промежуточный анализ эффективности

Промежуточный анализ эффективности проводили после того, как 103 пациента с UC получили лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W, в случае, если они имели возможность проходить наблюдение в течение по меньшей мере 13 недель (т. е. имели

возможность пройти по меньшей мере 2 обследования в рамках последующего наблюдения для оценки согласно RECIST v 1.1 в недели 6 и 12 с 1-недельным окном визита).

Анализируемыми популяциями, используемыми для промежуточных анализов эффективности, являлись популяция для первичной оценки эффективности, определяемая как пациенты с UC, получившие лечение, которые имели возможность проходить наблюдение в течение ≥ 13 недель до даты DCO (т. е. получившие первую дозу дурвалумаба за ≥ 13 недель до даты DCO). Это была популяция для первичного анализа для проведения промежуточного+ анализа всех данных об эффективности; и популяция для дополнительной оценки эффективности, определяемая как все пациенты с UC, получившие лечение, которые имели возможность проходить наблюдение в течение ≥ 24 недель до даты DCO (т. е. получившие первую дозу дурвалумаба за ≥ 24 недели до даты DCO). Это была популяция для дополнительного анализа для проведения промежуточного анализа эффективности.

Первичный анализ эффективности

Первичной конечной точкой эффективности был объективный ответ (OR), определяемый как наилучший общий ответ в виде подтвержденного CR или частичного ответа (PR) согласно RECIST v1.1, определенный в режиме BICR. Рассчитывали ORR, определяемую как долю пациентов с OR, и оценивали 95% точные двусторонние CI для ORR по методу Клоппера-Пирсона. Пациенты проходили обследование для оценки заболевания на исходном уровне; в недели 6, 12 и 16 после начала терапии дурвалумабом; а затем раз в 8 недель в ходе лечения. После прекращения лечения пациентов обследовали раз в 2 месяца в течение 1 года, а затем раз в 3 месяца до подтверждения объективного прогрессирования заболевания.

Первичный промежуточный анализ ORR (точный 95% CI) выполняли для всех пациентов с UC, получающих лечение, которые имели возможность проходить наблюдение в течение по меньшей мере 13 недель (в описанной выше популяции для первичной оценки эффективности). Дополнительный анализ ORR выполняли для всех пациентов с UC, получающих лечение, которые имели возможность проходить наблюдение в течение по меньшей мере 24 недель (в описанной выше популяции для дополнительной оценки эффективности). Кроме того, аналогичные анализы ORR выполняли для субпопуляции всех пациентов с UC, получающих лечение, у которых наблюдалось прогрессирование во время

или после терапии на основе препарата платины, включая тех пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование в течение 12 месяцев после получения терапии в неoadъювантном/адъювантном режиме (2L+ после терапии препаратами платины).

Вторичные анализы эффективности

Вторичные конечные точки эффективности включали DoR, DCR, время до начала ответа, PFS, изменение размера целевого очага согласно RECIST v1.1, определенное в режиме BICR и при оценке исследователем, и OS. Для оценки экспрессии PD-L1 в связи с противоопухолевой активностью дурвалумаба у пациентов с UC данные об эффективности также анализировали по подгруппам, идентифицированным на основании экспрессии PD-L1, в виде определяемой оценки мембранного окрашивания PD-L1 в опухолевых клетках (TC) и общего окрашивания PD-L1 в опухолиассоциированных иммунных клетках (IC) патологами, обученными оценке в рамках утвержденного анализа VENTANA PD-L1 (SP263). В общей сложности 103 пациента с UC обеспечивали ширину точного двустороннего 95% CI между наблюдаемой ORR и ее нижним пределом в диапазоне от 7% до 9%, когда ожидалось, что ORR будет находиться в диапазоне от 20% до 30%.

D. Оценка экспрессии PD-L1 с использованием утвержденного анализа на выявление PD-L1

Авторы настоящего изобретения разработали алгоритм оценивания для проведения различий между отвечающими и не отвечающими пациентами на основании порогового уровня экспрессии PD-L1. Взаимосвязь между уровнями экспрессии PD-L1 как в опухолевых клетках (TC), так и в иммунных клетках (IC) и ответом на терапию дурвалумабом оценивали в образцах опухолей от пациентов, получающих лечение, в когорте UC в исследовании 1108. В этом анализе установили оптимальный алгоритм для комбинированной оценки окрашивания TC и IC на PD-L1.

Чтобы определить первичные подгруппы PD-L1 для анализа, установили пороговый уровень для пациентов, отвечающих на монотерапию дурвалумабом. Этот пороговый уровень определили с помощью тренировочного набора данных, состоящего из начальной группы субъектов, включенных в исследование, которых наблюдали в течение не менее 12 недель. Данные об экспрессии PD-L1 и данные об ORR, полученные на основании оценок исследователями согласно RECIST v1.1, у этих субъектов использовали для определения порогового уровня экспрессии PD-L1, который лучше всего обеспечивал проведение

различий между отвечающими и не отвечающими субъектами. Принимали во внимание и другие данные согласно RECIST v1.1, полученные исследователями (такие как процентное изменение по сравнению с исходным уровнем в целевых очагах), и клинические данные (такие как прекращение лечения вследствие PD или ранней смерти). Оптимальный алгоритм классифицировал пациентов как имеющих опухоли с высоким уровнем PD-L1, если исходный уровень экспрессии PD-L1 в ТС либо IC составлял $\geq 25\%$; или опухоли с низким/отсутствующим уровнем PD-L1, если исходный уровень экспрессии PD-L1 составлял $< 25\%$ в ТС и IC. Исходя из этого порогового уровня, определили первую версию алгоритма (разрабатываемый алгоритм).

Обоснование порогового уровня 25% для ТС основывалось на следующем.

1. Биологическое действие PD-L1 и ответ: было показано, что высокая экспрессия PD-L1 на мембранах опухолевых клеток коррелирует с лучшим клиническим ответом на лекарственные средства, нацеливающиеся на путь PD-1/PD-L1.

2. Распространенность при UC: оценка экспрессии PD-L1 в коммерческих образцах с раком мочевого пузыря, где было обнаружено, что PD-L1 в некоторых случаях экспрессируется на высоком уровне в ТС, позволяет предположить врожденную или адаптивную сверхэкспрессию PD-L1; а также:

3. Данные о клиническом исходе при UC: один из субъектов с частичным ответом (PR) и другой субъект с наилучшим изменением -38,5 имели уровень PD-L1 $\geq 25\%$ в ТС. Аналогичным образом, обоснование порогового уровня 25% для IC основывалось на следующем.

1. Биологическое действие PD-L1 и ответ: было показано, что высокая экспрессия PD-L1 в IC коррелирует с лучшим клиническим ответом на лекарственное средство, представляющее собой антитело к PD-L1 атезолизумаб.

2. Распространенность при UC: в коммерческих образцах с раком мочевого пузыря было обнаружено, что PD-L1 во многих случаях экспрессируется на высоком уровне в IC, что позволяет предположить адаптивную сверхэкспрессию PD-L1; а также:

3. Данные о клиническом исходе при UC: было обнаружено, что все 4 субъекта с PR имели уровень PD-L1 $\geq 25\%$ в IC.

Другим важным фактором, который учитывали при выборе порогового уровня 25% как для ТС, так и для IC, была ожидаемая степень сходимости считывания несколькими

специалистами (воспроизводимость между патологами) на основании восприятия патологов из MedImmune и Ventana Medical Systems. ORR, оцененная исследователем согласно RECIST v1.1 у субъектов из тренировочного набора для субъектов с высоким уровнем PD-L1 ($\geq 25\%$ в ТС или IC), составляла 36,4% (4/11, 95% CI: 10,9, 69,2), тогда как ORR для субъектов с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 ($< 25\%$ в ТС и IC) составляла 0%. Комбинированный алгоритм обеспечивает более высокую прогностическую ценность отрицательного результата (NPV) и более высокую частоту истинно положительных результатов (TPR), чем оценивание с использованием только ТС или IC.

Протокол анализа для окрашивания PD-L1 был закрыт до тестирования пациентов, а алгоритм был закрыт после считывания данных в тренировочном наборе из 20 пациентов. Позднее в ходе испытания задействовали конечный алгоритм (таблица 1), который также реализовывали в начале добавления пациентов (132) в исследование, содержащий модификацию разрабатываемого алгоритма для повышения точности оценивания в случаях, когда уровень экспрессии PD-L1 в IC составлял $\leq 1\%$, следующим образом.

Таблица 1. Описание статуса PD-L1

Статус PD-L1	Описание
Высокий уровень PD-L1 (обозначаемый как PD-L1-положительные в CSP)	$\geq 25\%$ в опухолевых клетках или $\geq 25\%$ в иммунных клетках
Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 (обозначаемый как PD-L1-отрицательные в CSP)	$< 25\%$ в опухолевых клетках и $< 25\%$ в иммунных клетках

CSP = протокол клинического исследования; PD-L1 = лиганд 1 белка программируемой гибели клеток.

Примечание. Если площадь, занимаемая иммунными клетками, составляла $\leq 1\%$ от общей площади опухоли, статус экспрессии PD-L1 определяли следующим образом: высокий уровень PD-L1, если исходный уровень экспрессии PD-L1 составлял $\geq 25\%$ в ТС или = 100% в IC, и низкий/отсутствующий уровень PD-L1, если исходный уровень составлял $< 25\%$ в ТС и $< 100\%$ в IC.

Эта модификация алгоритма повысила точность оценивания в случаях с низкой степенью инфильтрации IC при сохранении 100% соответствия между разрабатываемым и конечным алгоритмами.

Применение алгоритма оценивания для определения статуса PD-L1 (высокого уровня в сравнении с низким/отсутствующим) выполняли программным путем на основе необработанных данных, полученных в ходе оценки патологом процентной доли клеток TC и IC, окрашенных на PD-L1. Конечный алгоритм применяли проспективно в образцах от 43 пациентов в популяции для первичной оценки эффективности и применяли ретроспективно в отношении 63 пациентов в популяции для первичной оценки эффективности. Не предполагая ограничения, анализ на выявление PD-L1 (анализ VENTANA PD-L1 (SP263)) может служить дополнительным диагностическим анализом, поскольку он может обеспечить оценку экспрессии PD-L1 и полезную информацию о вероятности ответа на дурвалумаб по всей популяции с UC.

Пороговый уровень экспрессии PD-L1 и первоначальный алгоритм оценивания определяли на основе тренировочного набора из 20 субъектов с UC (первые 20 субъектов с UC, включенных в исследование 1108), и высокий уровень PD-L1 изначально определяли как исходный уровень экспрессии PD-L1 $\geq 25\%$ в TC или $\geq 25\%$ в IC, а низкий/отсутствующий уровень PD-L1 определяли как исходный уровень экспрессии PD-L1 $< 25\%$ в TC и $< 25\%$ в IC (разрабатываемый алгоритм). Позднее в ходе исследования задействовали конечный алгоритм, который содержал модификацию разрабатываемого алгоритма - если площадь, занимаемая IC, составляла $\leq 1\%$ от общей площади опухоли, то статус экспрессии PD-L1 определяли следующим образом: высокий уровень PD-L1, если исходный уровень экспрессии PD-L1 составлял $\geq 25\%$ в TC и/или $= 100\%$ в IC, и низкий/отсутствующий уровень PD-L1, если исходный уровень экспрессии PD-L1 составлял $< 25\%$ в TC и $< 100\%$ в IC. Добавление этого правила повысило точность оценивания в случаях с низким содержанием IC.

Е. Исследованные популяции пациентов

Из 103 пациентов с UC в популяции для первичной оценки эффективности 94 были пациентами из группы 2L+ после терапии препаратами платины, у которых наблюдалось прогрессирование во время или после терапии с использованием препаратов платины, включая тех пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование в течение 12 месяцев после получения терапии в неоадьювантном/адьювантном режиме. Остальные 9 пациентов ранее не получали лечения либо были обозначены как пациенты группы 1L, которые получали терапию с использованием препаратов платины в неоадьювантном/адьювантном

режиме и у которых наблюдалось прогрессирование более чем через 12 месяцев после последней дозы средства терапии. Семь из 9 пациентов, ранее не получавших лечение/пациентов группы 1L, были признаны не удовлетворяющими критериям назначения цисплатина на основании критериев приемлемости назначения цисплатина, используемых в данном исследовании.

Популяция пациентов с УС, получавшая лечение в исследовании 1108, представляла собой четко определенную популяцию с высокой неудовлетворенной клинической потребностью и являлась предполагаемой популяцией для лечения в клинической практике. Критерии включения были разработаны для точного определения исследуемой популяции, соответствующей современной клинической практике в предполагаемой целевой популяции, и для исключения пациентов, участие которых было бы неуместным по соображениям безопасности. Медианный возраст пациентов составлял около шестидесяти пяти лет; большинство пациентов были мужчинами, и большинство из них имели индекс состояния по ECOG, равный 1, на момент включения в исследование (таблица 2). Большинство пациентов получили 1 или 2 предшествующие линии лечения на момент включения в исследование. Все, кроме 3 пациентов, получали предшествующую терапию с использованием препаратов платины, которая предусматривала использование цисплатина (69,9%) либо карбоплатина (27,2%). Характеристики заболевания на исходном уровне указывали на исследуемую популяцию с неблагоприятным прогнозом (таблица 2). Примерно 95% пациентов в популяции для первичной оценки эффективности имели заболевание внутренних органов, в том числе почти 50% имели метастазы в печени; 36,9% получили по меньшей мере 2 предшествующие линии системной терапии, и 14,6% получили 3 или более предшествующие линии терапии.

Таблица 2. Демографические данные и исходные характеристики заболевания по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 13 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины		
	Всего N = 103	Высокий уровень PD- L1 ^a N = 61	Низкий/о тсутствую щий уровень PD-L1 ^a N = 39	Всего N = 94	Высокий уровень PD- L1 ^a N = 58	Низкий/о тсутствую щий уровень PD-L1 ^a N = 33
Возраст (лет)						
Медиана (мин., макс.)	66,0 (34, 88)	67,0 (34, 88)	65,0 (48, 82)	66,0 (34, 88)	67,5 (34, 88)	65,0 (48, 82)
Пол, n (%)						
Женщины	32 (31,1%)	18 (29,5%)	13 (33,3%)	28 (29,8%)	18 (31,0%)	9 (27,3%)
Мужчины	71 (68,9%)	43 (70,5%)	26 (66,7%)	66 (70,2%)	40 (69,0%)	24 (72,7%)
ECOG, n (%)						
0	30 (29,1%)	19 (31,1%)	8 (20,5%)	27 (28,7%)	18 (31,0%)	6 (18,2%)
1	73 (70,9%)	42 (68,9%)	31 (79,5%)	67 (71,3%)	40 (69,0%)	27 (81,8%)
Очаг заболевания на исходном уровне, n (%) ^b						
Внутренние органы	98 (95,1%)	58 (95,1%)	39 (100%)	89 (94,7%)	55 (94,8%)	33 (100%)
Печень	50 (48,5%)	30 (49,2%)	20 (51,3%)	46 (48,9%)	28 (48,3%)	18 (54,5%)

Таблица 2. Демографические данные и исходные характеристики заболевания по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 13 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины		
	Всего N = 103	Высокий уровень PD- L1 ^a N = 61	Низкий/о тсутствую щий уровень PD-L1 ^a N = 39	Всего N = 94	Высокий уровень PD- L1 ^a N = 58	Низкий/о тсутствую щий уровень PD-L1 ^a N = 33
Только лимфатические узлы	5 (4,9%)	3 (4,9%)	0	5 (5,3%)	3 (5,2%)	0
Предшествующая линия терапии для лечения неоперабельного/метастатического заболевания, n (%)						
0	9 (8,7%)	3 (4,9%)	6 (15,4%)	0	0	0
1	56 (54,4%)	35 (57,4%)	18 (46,2%)	56 (59,6%)	35 (60,3%)	18 (54,5%)
2	23 (22,3%)	15 (24,6%)	8 (20,5%)	23 (24,5%)	15 (25,9%)	8 (24,2%)
3	9 (8,7%)	4 (6,6%)	5 (12,8%)	9 (9,6%)	4 (6,9%)	5 (15,2%)
≥ 4	6 (5,8%)	4 (6,6%)	2 (5,1%)	6 (6,4%)	4 (6,9%)	2 (6,1%)
Предшествующая терапия по схеме с использованием препаратов платины						
Да	100 (97,1%)	61 (100%)	36 (92,3%)	94 (100%)	58 (100%)	33 (100%)
С использованием цисплатина	72 (69,9%)	46 (75,4%)	25 (64,1%)	68 (72,3%)	45 (77,6%)	22 (66,7%)
С использованием	28 (27,2%)	15 (24,6%)	11 (28,2%)	26 (27,7%)	13 (22,4%)	11 (33,3%)

Таблица 2. Демографические данные и исходные характеристики заболевания по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 13 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины		
	Всего N = 103	Высокий уровень PD- L1 ^a N = 61	Низкий/о тсутствую щий уровень PD-L1 ^a N = 39	Всего N = 94	Высокий уровень PD- L1 ^a N = 58	Низкий/о тсутствую щий уровень PD-L1 ^a N = 33
Наличие метастазов на карбоплатине						
Нет	3 (2,9%)	0	3 (7,7%)	Не применимо		

2L+ = вторая или более поздняя линия; DCO = дата прекращения сбора данных; ECOG = Восточная объединенная онкологическая группа; IC = иммунная клетка; макс. = максимум; мин. = минимум; PD-L1 = лиганд 1 белка программируемой гибели клеток; TC = опухолевая клетка; UC = уротелиальная карцинома.

Пациенты получали свою первую дозу дурвалумаба по меньшей мере за 13 недель до даты DCO. Высокий уровень PD-L1 определяли как $\geq 25\%$ в TC или $\geq 25\%$ в IC; низкий/отсутствующий уровень PD-L1 определяли как $< 25\%$ в TC и $< 25\%$ в IC.

Данные об очаге заболевания на исходном уровне получали на основании оценки заболевания на исходном уровне, определенной исследователем и независимым экспертом в централизованном слепом режиме. Метастазы во внутренних органах включали метастазы в печени, легком, кости или любом участке, отличном от лимфатического узла, или мягких тканях.

Г. Эффективность

Частота объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DoR) и частота контроля заболевания, определенные в режиме BICR

Монотерапия дурвалумабом продемонстрировала значительную пользу у пациентов с местнораспространенной или метастатической UC по результатам анализа конечных

точек (ORR, DoR), по которым можно предсказать клиническую пользу. В популяции для первичной оценки эффективности монотерапия дурвалумабом приводила к ORR 20,4% (95% CI: 13,1%, 29,5%), определенной в режиме BICR согласно RECIST v1.1 у всех пациентов с UC и ORR 20,2% (95% CI: 12,6%, 29,8%) в подгруппе 2L+ после терапии препаратами платины (таблица 3). У трех дополнительных пациентов был неподтвержденный ответ, определенный в режиме BICR, по состоянию на DCO с возможным подтверждением, как указано ниже: у одного из трех пациентов, все еще получающих лечение, был PR, который был подтвержден в режиме BICR на основании последующего обследования после DCO; у второго из трех пациентов, все еще получающих лечение, был определен PR во время 2 последовательных обследований, но интервал между 2 обследованиями составлял 26 дней (< 4 недель); и у третьего из трех пациентов, все еще получающих лечение, был PR, первоначально определенный во время второго обследования (неделя 12), с возможным подтверждением.

Ответы пациентов появлялись на ранних этапах в ходе лечения и были длительными. Среди 21 пациента, отвечающего на терапию, медианное время до начала ответа составляло 1,41 месяца (диапазон от 1,2 до 7,2). Медианная DoR не была достигнута (диапазон от 1,4+ до 19,9 месяца). В общей сложности у 16 пациентов сохранялся ответ в течение по меньшей мере 6 месяцев; у 7 пациентов сохранялся ответ в течение по меньшей мере 9 месяцев. У восемнадцати из 21 пациента, отвечающего на терапию (85,7%), ответ продолжался на момент DCO. Из 3 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование после первоначального ответа при оценке в режиме BICR, все 3 завершили 12-месячное лечение дурвалумабом, вводимым в дозе 10 мг/кг Q2W, включая 1 пациента, у которого было определено прогрессирование из-за увеличения целевого очага в день 286 (оценка заболевания 6). У этого пациента в последующем наблюдался CR при оценке в режиме BICR, начиная с дня 392 (оценка заболевания 8), и поддерживался продолжающийся CR до последнего наблюдения по состоянию на DCO в день 650 (оценка заболевания 12). Подгруппа 2L+ после терапии препаратами платины с UC продемонстрировала аналогичную эффективность (таблица 3).

Г. Анализ подгрупп PD-L1

Хотя дурвалумаб продемонстрировал клиническую активность и продолжительность ответа в подгруппах как с высоким уровнем PD-L1, так и с

низким/отсутствующим уровнем PD-L1, комбинированный алгоритм с использованием ТС/ИС в анализе VENTANA PD-L1 (SP263) показал высокую TPR (85,7%) и высокую NPV (92,3%). В отличие от этого, алгоритмы с использованием только ТС или только ИС выявляют различия не так хорошо, на что указывают более низкие TPR и NPV. Эти данные подтверждают полезность объединенного алгоритма с использованием ТС или ИС для идентификации субъектов, которые с большей вероятностью отвечают на дурвалумаб. Кроме того, с учетом высокой NPV анализа он является особенно полезным для информирования пациентов о вероятности ответа на дурвалумаб, то есть субъекты, которые классифицированы с помощью анализа VENTANA PD-L1 (SP263) как имеющие высокий уровень PD-L1, как правило, имеют более высокую ORR, чем субъекты с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. Комбинированный алгоритм подтверждает полезность анализа для идентификации субъектов, которые с наибольшей вероятностью отвечают на дурвалумаб, но не исключает полностью субъектов, которые могут отвечать. Спонсор считал, что высокая NPV анализа является особенно полезной для информирования пациентов о вероятности ответа на дурвалумаб, но его не следует использовать для исключения субъектов из терапии, поскольку у трех (3) субъектов с низким/отсутствующим уровнем PD-L1, получавших лечение дурвалумабом, были клинические ответы (1 PR и 2 полных ответа), причем ответы все еще продолжались на момент DCO.

Клиническую активность наблюдали в подгруппах с высоким уровнем PD-L1 и низким/отсутствующим уровнем PD-L1. ORR составляла 29,5% (18/61; 95% CI: 18,5%, 42,6%) в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 и 7,7% (3/39; 95% CI: 1,6%, 20,9%) в подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. CR наблюдались в обеих подгруппах: у 3 пациентов с высоким уровнем PD-L1 (4,9%) и у 2 пациентов с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 (5,1%). Ответы, наблюдаемые в обеих подгруппах, были длительными.

Н. Дополнительный анализ эффективности

В популяции для дополнительной оценки эффективности ORR составляла 28,6% (95% CI: 17,9%, 41,3%) для всех пациентов с UC и 29,6% (95% CI: 18,0%, 43,6%) для пациентов из группы 2L+ после терапии препаратами платины (таблица 4). Медианная продолжительность ответа не была достигнута. Аналогично популяции для первичной оценки эффективности, клиническую активность наблюдали в подгруппах с высоким уровнем PD-L1 и низким/отсутствующим уровнем PD-L1. ORR составляла 40,0% (16/40;

95% CI: 24,9%, 56,7%) в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 и 8,7% (2/23; 95% CI: 1,1%, 28,0%) в подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. CR наблюдались в обеих подгруппах: у 2 пациентов с высоким уровнем PD-L1 (5,0%) и у 2 пациентов с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 (8,7%). Ответы, наблюдаемые в обеих подгруппах, были длительными.

Таблица 3. Эффективность, определенная в режиме BICR согласно RECIST v1.1 по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 13 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины ^c		
	Всего ^a	Высокий уровень PD-L1 ^b	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^b	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^b	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^b
	N = 103	N = 61	N = 39	N = 94	N = 58	N = 33
ORR, n (%) (95% CI)	21 (20,4%) (13,1%, 29,5%)	18 (29,5%) (18,5%, 42,6%)	3 (7,7%) (1,6%, 20,9%)	19 (20,2%) (12,6%, 29,8%)	17 (29,3%) (18,1%, 42,7%)	2 (6,1%) (0,7%, 20,2%)
Наилучший общий ответ						
CR	5 (4,9%)	3 (4,9%)	2 (5,1%)	4 (4,3%)	3 (5,2%)	1 (3,0%)
PR	16 (15,5%)	15 (24,6%)	1 (2,6%)	15 (16,0%)	14 (24,1%)	1 (3,0%)
DCR, n (%) (95% CI)	44 (42,7%) (33,0%, 52,8%)	31 (50,8%) (37,7%, 63,9%)	10 (25,6%) (13,0%, 42,1%)	40 (42,6%) (32,4%, 53,2%)	29 (50,0%) (36,6%, 63,4%)	8 (24,2%) (11,1%, 42,3%)
Ответы, продолжающиеся на момент DCO	18 (85,7%)	15 (83,3%)	3 (100,0%)	16 (84,2%)	14 (82,4%)	2 (100,0%)
Продолжительность ответа (месяцы)						
Медиана (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (6,2, NE)	NR (NE, NE)	NR (6,2, NE)	NR (6,2, NE)	NR (NE, NE)
(мин., макс.)	(1,4+ , 19,9+)	(1,5+ , 19,9+)	(1,4+ , 9,6+)	(1,4+ , 19,9+)	(1,5+ , 19,9+)	(1,4+ , 9,6+)
≥ 6 месяцев, n (%)	16 (76,2%)	14 (77,8%)	2 (66,7%)	14 (73,7%)	13 (76,5%)	1 (50,0%)
≥ 9 месяцев, n (%)	7 (33,3%)	6 (33,3%)	1 (33,3%)	7 (36,8%)	6 (35,3%)	1 (50,0%)

Таблица 3. Эффективность, определенная в режиме BICR согласно RECIST v1.1 по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 13 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины ^c		
	Всего ^a	Высокий уровень PD-L1 ^b	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^b	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^b	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^b
	N = 103	N = 61	N = 39	N = 94	N = 58	N = 33
≥ 12 месяцев, n (%)	1 (4,8%)	1 (5,6%)	0	1 (5,3%)	1 (5,9%)	0
Время до начала ответа (месяцы)						
Медиана	1,41	1,41	1,48	1,41	1,41	1,45
(мин., макс.)	(1,2 , 7,2)	(1,2 , 7,2)	(1,4 , 2,7)	(1,2 , 3,2)	(1,2 , 3,2)	(1,4 , 1,5)

2L+ = вторая или более поздняя линия; BICR = независимая центральная оценка в слепом режиме; CI = доверительный интервал; CR = полный ответ; DCO = дата прекращения сбора данных; DCR = частота контроля заболевания, включающая CR, PR или SD в течение ≥ 6 недель; IC = иммунная клетка; мин.= минимум; макс.= максимум; NE = не поддается оценке; отсутств. = отсутствующий; NR = не достигнуто; ORR = частота объективного ответа; PD-L1 = лиганд 1 белка программируемой гибели клеток; PR = частичный ответ; RECIST v1.1 = критерии оценки ответа солидных опухолей версии 1.1; SD = стабилизация заболевания; TC = опухолевая клетка; UC = уротелиальная карцинома.

Пациенты получали свою первую дозу дурвалумаба за ≥ 13 недель до даты DCO. Ответ определяли в режиме BICR на основании RECIST v1.1.

^a Столбец "Всего" включает 3 субъекта, которые имели неизвестный статус PD-L1 и которые не включены ни в подгруппу с высоким уровнем PD-L1, ни в подгруппу с низким/отсутствующим уровнем PD-L1.

^b Высокий уровень PD-L1 определяли как $\geq 25\%$ в TC или $\geq 25\%$ в IC; низкий/отсутствующий уровень PD-L1 определяли как $< 25\%$ в TC и $< 25\%$ в IC.

Таблица 3. Эффективность, определенная в режиме BICR согласно RECIST v1.1 по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 13 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины ^c		
	Всего ^a	Высокий уровень PD-L1 ^b	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^b	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^b	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^b
	N = 103	N = 61	N = 39	N = 94	N = 58	N = 33

^c У пациентов из группы 2L+ после терапии препаратами платины наблюдалось прогрессирование во время или после терапии с использованием препаратов платины, и они включали тех пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование в течение 12 месяцев после получения терапии в неадьювантном/адьювантном режиме.

Таблица 4. Эффективность, определенная в режиме BICR согласно RECIST v1.1 по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для дополнительной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 24 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины ^b		
	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^a	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^a	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^a	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^a
	N = 63	N = 40	N = 23	N = 54	N = 37	N = 17
ORR, n (%) (95% CI)	18 (28,6%) (17,9%, 41,3%)	16 (40,0%) (24,9%, 56,7%)	2 (8,7%) (1,1%, 28,0%)	16 (29,6%) (18,0%, 43,6%)	15 (40,5%) (24,8%, 57,9%)	1 (5,9%) (0,1%, 28,7%)
Наилучший общий ответ						
CR	4 (6,3%)	2 (5,0%)	2 (8,7%)	3 (5,6%)	2 (5,4%)	1 (5,9%)
PR	14 (22,2%)	14 (35,0%)	0	13 (24,1%)	13 (35,1%)	0
DCR, n (%) (95% CI)	29 (46,0%) (33,4%, 59,1%)	23 (57,5%) (40,9%, 73,0%)	6 (26,1%) (10,2%, 48,4%)	25 (46,3%) (32,6%, 60,4%)	21 (56,8%) (39,5%, 72,9%)	4 (23,5%) (6,8%, 49,9%)
Ответы, продолжающиеся на момент DCO	15 (83,3%)	13 (81,3%)	2 (100,0%)	13 (81,3%)	12 (80,0%)	1 (100,0%)
Продолжительность ответа (месяцы)						
Медиана (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (6,2, NE)	NR (NE, NE)	NR (6,2, NE)	NR (6,2, NE)	NR (NE, NE)
(мин., макс.)	(4,2+, 19,9+)	(4,2+, 19,9+)	(6,6+, 9,6+)	(4,2+, 19,9+)	(4,2+, 19,9+)	(9,6+, 9,6+)

Таблица 4. Эффективность, определенная в режиме BICR согласно RECIST v1.1 по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для дополнительной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 24 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины ^b		
	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^a	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^a	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^a	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^a
	N = 63	N = 40	N = 23	N = 54	N = 37	N = 17
Продолжительность ответа (%)						
≥ 6 месяцев	16 (88,9%)	14 (87,5%)	2 (100,0%)	14 (87,5%)	13 (86,7%)	1 (100,0%)
≥ 9 месяцев	7 (38,9%)	6 (37,5%)	1 (50,0%)	7 (43,8%)	6 (40,0%)	1 (100,0%)
≥ 12 месяцев	1 (5,6%)	1 (6,3%)	0	1 (6,3%)	1 (6,7%)	0
Время до начала ответа (месяцы)						
Медиана	1,41	1,41	2,05	1,41	1,41	1,41
(мин., макс.)	(1,2, 7,2)	(1,2, 7,2)	(1,4, 2,7)	(1,2, 3,2)	(1,2, 3,2)	(1,4, 1,4)

2L+ = вторая или более поздняя линия; BICR = независимая центральная оценка в слепом режиме; CI = доверительный интервал; CR = полный ответ; DCO = дата прекращения сбора данных; DCR = частота контроля заболевания; IC = иммунная клетка; макс.= максимум; мин.= минимум; NE = не поддается оценке; отсутств. = отсутствующий; NR = не достигнуто; ORR = частота объективного ответа; PD-L1 = лиганд 1 белка программируемой гибели клеток; PR = частичный ответ; RECIST = критерии оценки ответа солидных опухолей; SD = стабилизация заболевания; TC = опухолевая клетка; UC = уротелиальная карцинома.

Пациенты получали свою первую дозу дурвалумаба за ≥ 24 недели до даты DCO. Ответ определяли в режиме BICR на основании RECIST v1.1.

Таблица 4. Эффективность, определенная в режиме BICR согласно RECIST v1.1 по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для дополнительной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 24 недель)

Параметр	UC, все			UC, 2L+ после терапии препаратами платины ^b		
	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^a	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^a	Всего	Высокий уровень PD-L1 ^a	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^a
	N = 63	N = 40	N = 23	N = 54	N = 37	N = 17

^a Высокий уровень PD-L1 определяли как $\geq 25\%$ в ТС или $\geq 25\%$ в IC; низкий/отсутствующий уровень PD-L1 определяли как $< 25\%$ в ТС и $< 25\%$ в IC.

^b У пациентов из группы 2L+ после терапии препаратами платины произошло прогрессирование во время или после терапии с использованием препаратов платины, и они включали тех пациентов, у которых произошло прогрессирование в течение 12 месяцев после получения терапии в неoadъювантном/адъювантном режиме.

I. Выживаемость без прогрессирования, определенная в режиме BICR

Медианная выживаемость без прогрессирования (PFS) в популяции для первичной оценки эффективности составляла 2,2 месяца (95% CI: 1,4, 2,7). Показатель PFS через 6 месяцев составлял 28,3% (95% CI: 19,3%, 37,9%). Медианная PFS составляла 2,5 месяца в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 и 1,5 месяца в подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. Показатель PFS через 6 месяцев составлял 39,2% (95% CI: 26,4%, 51,8%) в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 и 13,4% (95% CI: 4,2%, 28,1%) в подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1.

J. Общая выживаемость

Медианная общая выживаемость (OS) в популяции для первичной оценки эффективности составляла 14,1 месяца (95% CI: 4,5, не поддается оценке). Показатель OS через 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев составлял 60,3% (95% CI: 48,7%, 70,1%), 55,7% (95% CI: 43,2%, 66,4%) и 52,4% (95% CI: 39,1%, 64,1%) соответственно (таблица 5). Медианная OS не была достигнута в группе с высоким уровнем PD-L1 и составляла 3,3 месяца в группе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. На фигуре 4 показана оценка OS по методу Каплана-Мейера.

Таблица 5. Общая выживаемость (OS) по статусу PD-L1 - когорта UC в исследовании 1108 (популяция для первичной оценки эффективности: пациенты, получившие лечение, имеющие возможность проходить последующее наблюдение в течение \geq 13 недель)

Параметр	UC, все		
	Всего ^a N = 103	Высокий уровень PD- L1 ^b N = 61	Низкий/отсутствующий уровень PD-L1 ^b N = 39
Медианная OS (месяцы) (95% CI)	14,1 (4,5, NE)	NR (7,7, NE)	3,3 (2,4, 14,1)
OS через 6 месяцев, % (95% CI)	60,3% (48,7%, 70,1%)	68,4% (53,6%, 79,3%)	44,7% (26,5%, 61,4%)

OS через 9 месяцев, % (95% CI)	55,7% (43,2%, 66,4%)	65,1% (49,6%, 76,9%)	35,8% (16,0%, 56,2%)
OS через 12 месяцев, % (95% CI)	52,4% (39,1%, 64,1%)	60,4% (43,3%, 73,9%)	35,8% (16,0%, 56,2%)

CI = доверительный интервал; DCO = дата прекращения сбора данных; IC = иммунная клетка; отсутств. = отсутствующий; NE = не поддается оценке; NR = не достигнуто; OS = общая выживаемость; PD-L1 = лиганд 1 белка программируемой гибели клеток; TC = опухолевая клетка; UC = уротелиальная карцинома.

^a Столбец "Всего" включает 3 субъектов, которые имели неизвестный статус PD-L1 и которые не включены ни в подгруппу с высоким уровнем PD-L1, ни в подгруппу с низким/отсутствующим уровнем PD-L1.

^b Высокий уровень PD-L1 определяли как $\geq 25\%$ в TC или $\geq 25\%$ в IC; низкий/отсутствующий уровень PD-L1 определяли как $< 25\%$ в TC и $< 25\%$ в IC.

К. Эффективность по подгруппам

Объективные ответы (OR) наблюдали во всех подгруппах, сформированных на основании демографических данных или характеристик заболевания на исходном уровне, в том числе в подгруппах с неблагоприятным прогнозом, как, например, у пациентов с метастазами во внутренних органах или метастазами в печени. В популяции для первичной оценки эффективности показатели ORR в подгруппах с метастазами во внутренних органах, метастазами в печени и метастазами только в лимфатических узлах составляли 19,4% (19/98; 95% CI: 12,1%, 28,6%), 10% (5/50; 95% CI: 3,3%, 21,8%) и 40% (2/5; 95% CI: 5,3%, 85,3%) соответственно. Хотя были отмечены численные различия в точечных оценках по некоторым подгруппам, размеры выборок были небольшими, и 95% CI перекрывались для большинства сравнений подгрупп, за исключением опухолевой нагрузки, где у пациентов с опухолевой нагрузкой ниже медианной была более высокая ORR. Для ключевых подгрупп, включая регион, предшествующую линию терапии, клиренс креатинина на исходном уровне, очаг первичной опухоли и предшествующую терапию препаратами платины, наблюдали сопоставимые показатели ORR.

Данные другого клинического исследования, в котором дурвалумаб применяли при

лечении пациентов с NSCLC, также подтверждали ответ и продолжительную активность, сопоставимую с другими видами терапии с применением антитела к PD-1/PD-L1 у пациентов с местнораспространенным или метастатическим NSCLC, которые получали по меньшей мере 2 предшествующие схемы системного лечения. Исследование пациентов с NSCLC придает дополнительную ценность клинической активности дурвалумаба. Например, когорта 2 исследования NSCLC включала 265 пациентов с NSCLC, характеризующимся экспрессией рецептора эпидермального фактора роста/киназы анапластической лимфомы дикого типа, которые получали лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W и для которых имелись полные данные с периодом последующего наблюдения > 12 месяцев. ORR наблюдали в подгруппах с высоким уровнем PD-L1 и низким/отсутствующим уровнем PD-L1 с длительным ответом, т. е. показатели ORR составляли 16,4% (95% CI: 10,8, 23,5) в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 и 7,5% (95% CI: 3,1, 14,9) в подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. По состоянию на DCO медианная DoR составляла 12,3 месяца для пациентов в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 и не была достигнута в подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1. В исследовании NSCLC медианная OS составляла 10,9 месяца и 9,3 месяца в подгруппе с высоким уровнем PD-L1 и подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 соответственно.

L. Выводы клинического исследования

Объективный ответ

Монотерапия дурвалумабом продемонстрировала значительную пользу у пациентов с местнораспространенной или метастатической UC, исходя из частоты объективного ответа (ORR) и продолжительности ответа (DoR) - конечных точек, по которым можно предсказать клиническую пользу по сравнению с обычно применяемыми видами терапии. Более конкретно, в популяции для первичной оценки эффективности (все пациенты с UC, имевшие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 13 недель) ORR составляла 20,4% (21/103; 95% CI: 13,1%, 29,5%) при оценке в режиме BICR согласно RECIST v1.1, в том числе у 5 пациентов (4,9%) был наилучший ответ в виде CR. ORR у пациентов с UC из группы 2L+ после терапии препаратами платины составляла 20,2% (19/94; 95% CI: 12,6%, 29,8%). Кроме того, у 3 пациентов (все из которых все еще получали лечение на момент DCO) был неподтвержденный ответ на момент DCO. В популяции для

дополнительной оценки эффективности (пациенты с UC, имевшие возможность проходить последующее наблюдение в течение ≥ 24 недель) ORR составляла 28,6% (18/63; 95% CI: 17,9%, 41,3%). ORR у пациентов с UC из группы 2L+ после терапии препаратами платины составляла 29,6% (16/54; 95% CI: 18,0%, 43,6%).

Продолжительность ответа

В исследовании 1108 лечения рака мочевого пузыря ответы появлялись на ранних этапах лечения и были длительными. Медианное время до начала ответа составляло 1,41 месяца (от 1,2 до 7,2 месяца). Медианная DoR еще не была достигнута (диапазон от 1,4+ до 19,9+ месяца). По состоянию на DCO у 18 (85,7%) из 21 пациента, отвечающего на терапию, был продолжающийся ответ; у 16 пациентов была DoR > 6 месяцев; и у 9 пациентов была DoR > 9 месяцев. Все из 3 пациентов, у которых произошло прогрессирование при оценке в режиме BICR согласно RECIST v1.1, завершили 12-месячное лечение дурвалумабом. У одного из этих пациентов было определено прогрессирование из-за увеличения целевого очага, но в последующем наблюдался CR при оценке в режиме BICR, который поддерживался до последнего наблюдения по состоянию на DCO в день 650.

Выживаемость без прогрессирования (PFS)

Медианная PFS в популяции для первичной оценки эффективности составляла 2,2 месяца (95% CI: 1,4, 2,7). Показатель PFS через 6 месяцев составлял 28,3% (95% CI: 19,3%, 37,9%).

Общая выживаемость (OS)

Результаты исследования OS были обнадеживающими в популяции с UC, получавшей интенсивное предварительное лечение. Медианная OS составляла 14,1 месяца (95% CI: 4,5, не поддается оценке); показатель OS через 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев составлял 60,3% (95% CI: 48,7%, 70,1%), 55,7% (95% CI: 43,2%, 66,4%) и 52,4% (95% CI: 39,1%, 64,1%) соответственно.

Клиническая активность в подгруппах

Клиническую активность в популяции для первичной оценки эффективности наблюдали в подгруппах с высоким уровнем PD-L1 и низким/отсутствующим уровнем PD-L1 (как определено по 25% экспрессии PD-L1 в TC или IC с использованием утвержденного анализа VENTANA PD-L1 [SP263]) и в подгруппах с различным исходным уровнем заболевания, в том числе с неблагоприятным прогнозом. В подгруппе с высоким уровнем

PD-L1 ORR составляла 29% (18/61; 95% CI: 18,5%, 42,6%). В подгруппе с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 ORR составляла 7,7% (3/39; 95% CI: 1,6%, 20,9%). CR наблюдались в обеих подгруппах: у 3 с высоким уровнем PD-L1 (4,9%) и у 2 с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 (5,1%). Показатели ORR составляли 19,4% (19/98; 95% CI: 12,1%, 28,6%), 10% (5/50; 95% CI: 3,3%, 21,8%) и 40% (2/5; 95% CI: 5,3%, 85,3%) в подгруппах с метастазами во внутренних органах, метастазами в печени и метастазами только в лимфатических узлах соответственно.

Обширные данные по эффективности и безопасности из когорты UC (целевая популяция с UC) в исследовании 1108 подтверждают данные, раскрытые в данном документе, в отношении применения дурвалумаба в лечении пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком мочевого пузыря, например, UC, у которых заболевание прогрессировало во время или после получения схемы первичной стандартной терапии с использованием препаратов платины. В когорте UC схема терапии дурвалумабом, вводимым в дозе 10 мг/кг Q2W, приводила к ORR 20,4% (21/103; 95% CI: 13,1%, 29,5%), что являлось значительным улучшением по сравнению с обычно применяемыми видами терапии. Ответы появлялись на ранних этапах в ходе лечения и были длительными. Среди 21 пациента, отвечающего на терапию, медианное время до начала ответа составляло 1,41 месяца (диапазон от 1,2 до 7,2). Медианная DoR не была достигнута (диапазон от 1,4+ до 19,9+ месяца); однако у 16 пациентов сохранялся ответ в течение по меньшей мере 6 месяцев, и у 7 пациентов сохранялся ответ в течение по меньшей мере 9 месяцев. У восемнадцати из 21 пациента, отвечающего на терапию (85,7%), ответ продолжался на момент DCO. 3 пациента, отвечающих на терапию, у которых впоследствии произошло прогрессирование согласно RECIST v1.1, завершили полный 12-месячный курс терапии дурвалумабом и остались в живых.

Ответы наблюдали в подгруппах как с высоким уровнем PD-L1 (29,5%; 18/61 [95% CI: 18,5%, 42,6%]), так и с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 (7,7%; 3/39 [95% CI: 1,6%, 20,9%]), при этом данные о продолжительности были сопоставимыми с данными в общей когорте UC. Медианная OS в когорте UC составляла 14,1 месяца, при этом показатели OS через 6 и 9 месяцев составляли 60,3% и 55,5% соответственно. Эти показатели обычно превышали пользу в отношении выживаемости от видов химиотерапии после применения препаратов платины. В когорте UC распространенные АЕ ($\geq 10\%$)

соответствовали основному заболеванию и включали усталость, запор, снижение аппетита, тошноту, анемию, боль в спине, гипертермию, инфекцию мочевыводящих путей, диарею, периферические отеки, одышку и рвоту. Частота встречаемости АЕ, связанных с лечением, 3 или 4 степени (5,2%) и АЕ, связанных с лечением, приводящих к смерти (1,0%) или окончательному прекращению приема дурвалумаба (3,7%), была низкой и сходной среди популяций пациентов, что подтверждало хорошую переносимость этой схемы для лечения рака мочевого пузыря, такого как УС, согласно профилю безопасности. Произошли два смертельных случая, связанных с лечением, оба из которых были обусловлены аутоиммунным гепатитом и пневмонией (imAE).

Важные факторы риска, ассоциированные с применением дурвалумаба (т. е. иммуноопосредованная пневмония, гепатит, диарея или колит, эндокринопатии (например, гипертиреоз, гипотиреоз, недостаточность надпочечников и гипопитуитаризм, сахарный диабет 1 типа), нефрит, дерматит или сыпь и реакции, связанные с инфузией), проявлялись с низкой частотой, как правило, характеризовались низкой степенью тяжести и поддавались контролю с помощью установленной программы лечения. В когорте УС у 89 пациентов (46,6%) было неблагоприятное явление, представляющее особый интерес (AESI), и у 15 пациентов (7,9%) были явления, идентифицированные как imAE. Один пациент окончательно прекратил прием дурвалумаба из-за imAE. Наиболее распространенные imAE (> 1% пациентов) были в категориях гипотиреоза (3,7%) и отдельных явлений со стороны печени (1,6%). У трех пациентов были imAE 3 или 4 степени, в том числе увеличенный уровень ALT, увеличенный уровень AST, увеличенный уровень трансаминаз, макулопапулезная сыпь и острое повреждение почек (тубулоинтерстициальный нефрит).

В соответствии с описанными способами и результатами лечения рака мочевого пузыря, такого как УС, антитело к PD-L1 дурвалумаб продемонстрировало клиническую активность (в том числе полный ответ) и продолжительность ответа в подгруппах как с высоким уровнем PD-L1, так и с низким/отсутствующим уровнем PD-L1 без заметных различий в профиле безопасности. Таким образом, знание об экспрессии PD-L1 не является существенно важным для безопасного и эффективного применения дурвалумаба. Тем не менее, статус PD-L1 опухоли пациента может способствовать определению пользы и рисков вариантов лечения пациента и может способствовать установлению ожиданий от терапии во время диалога между врачом и пациентом.

В настоящее время не существует эффективной или стандартной терапии второй линии (2L) для пациентов с местнораспространенной или метастатической UC, у которых заболевание прогрессировало после терапии с использованием препаратов платины. Основа современной терапии включает химиотерапию с низкими показателями ORR (примерно 10%) и OS в диапазоне примерно от 6 до 9 месяцев наряду со значительными токсическими эффектами, такими как нейтропения (7% - 83%), анемия (11% - 27%), тромбоцитопения (6% - 23%), боль (39%) и инфекции (6%). Частота клинически важных АЕ у пациентов, получавших лечение дурвалумабом, выгодно отличалась по сравнению с обычно применяемыми видами терапии, а характер и частота imAE в целом соответствовали показателям у пациентов, получавших лечение атезолизумабом.

Было обнаружено, что лечение субъектов с раком мочевого пузыря, таким как UC, дурвалумабом в дозе 10 мг/кг Q2W характеризуется благоприятным профилем соотношения польза/риск для данного показания. Как убедительная ORR, так и продолжительность ответа являются двумя суррогатными конечными точками, определенными в исследовании, которые подтверждают клиническую пользу и благоприятный профиль переносимости в области без доступной терапии. С учетом высоких неудовлетворенных медицинских потребностей пациентов с местнораспространенной или метастатической UC, у которых заболевание прогрессировало во время или после получения одной схемы стандартной терапии с использованием препаратов платины, в данной области существует потребность в применении дурвалумаба для лечения рака мочевого пузыря и UC, которые являются серьезными опасными для жизни заболеваниями, для которых отсутствуют надежные и благоприятные варианты лечения. Таким образом, способы согласно настоящему изобретению, включающие введение дурвалумаба субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, в дозе 10-20 мг/кг Q2W или Q4W, в частности в дозе 10 мг/кг Q2W, предусматривают схему терапии, обеспечивающую клинически благоприятные результаты, которые доступны для пациентов с раком мочевого пузыря, нуждающихся в лечении.

Пример 3

Комбинация дурвалумаба и тремелиумаба для лечения рака мочевого пузыря, например, UC

Подтверждающее клиническое испытание (DANUBE) дополняет клиническое исследование применения дурвалумаба в лечении UC, описанное в примере 2. Дополнительное клиническое исследование представляет собой рандомизированное открытое контролируемое многоцентровое международное испытание фазы 3 для определения эффективности и безопасности монотерапии дурвалумабом (1,5 г IV раз в 4 недели (Q4W)) или дурвалумаба (1,5 г IV Q4W) в комбинации с тремелимумабом (75 мг IV Q4W) в количестве до 4 доз/цикл каждого с последующим приемом дурвалумаба (1,5 г IV Q4W) в сравнении со стандартом лечения (SoC): химиотерапией 1L (двухкомпонентной комбинацией цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + гемцитабин в зависимости от приемлемости назначения цисплатина). В этом исследовании пациенты ранее не получали лечение гистологически или цитологически документально подтвержденной нерезектабельной переходноклеточной карциномы (переходноклеточного и смешанного переходноклеточного/непереходноклеточного гистологических типов) уротелия (в том числе почечной лоханки, мочеточников, мочевого пузыря и уретры) IV стадии. Пациентов рандомизировали (1:1:1) для лечения с помощью комбинированной терапии дурвалумаб + тремелимумаб, монотерапии дурвалумабом или лечения SoC. Первичными целями являются оценка эффективности комбинированной терапии дурвалумаб + тремелимумаб в сравнении с лечением SoC с точки зрения PFS и OS у всех пациентов с UC, а также оценка эффективности монотерапии дурвалумабом в сравнении с лечением SoC с точки зрения OS у пациентов с UC, которые имеют раковые или опухолевые клетки или ткани UC, идентифицированные как характеризующиеся высоким уровнем PD-L1 (пациентов с UC с высоким уровнем PD-L1). Ключевыми вторичными целями являются оценка эффективности монотерапии дурвалумабом в сравнении с лечением SoC с точки зрения PFS у пациентов с UC с высоким уровнем PD-L1 и с точки зрения PFS и OS у всех пациентов с UC. На сегодняшний день в этом исследовании рандомизировано 625 пациентов, и включение в него продолжается. PFS с промежуточной OS анализируют в ходе исследования, а окончательную оценку OS проводят по завершении исследования.

Другие варианты осуществления

Из вышеприведенного описания будет очевидным, что в настоящее изобретение, описанное в данном документе, можно вносить изменения и модификации для его адаптации к различным способам применения и условиям. Такие варианты осуществления

также находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

Изложение перечня элементов в любом определении переменной в данном документе включает определения такой переменной в качестве любого отдельного элемента или комбинации (или подкомбинации) перечисленных элементов. Изложение варианта осуществления в данном документе включает такой вариант осуществления в качестве любого отдельного варианта осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями.

Все патенты и публикации, упоминаемые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый независимый патент или публикация были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

Перечень SEQ ID NO

SEQ ID NO:1 - последовательность полипептида PD-L1

MRIFAVFIFM TYWHLLNAPY NKINQRILVV DPVTSEHELT CQAEGYPKAE VIWTSSDHQV
 LSGKTTTTNS KREEKLFNVT STLRINTTTN EIFYCTFRRL DPEENHTAEL VIPELPLAHP
 PNERTHLVIL GAILLCLGVA LTFIFRLRKG RMMDVKKCGI QDTNSKKQSD THLEET

SEQ ID NO:2 - последовательность нуклеиновой кислоты PD-L1

1 ggcgcaacgc tgagcagctg ggcggtcccg cgcggcccca gttctgcgca gcttcccag
 61 gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcagggcatt ccagaaagat gaggatattt
 121 gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgctgaacg cccatacaa caaatcaac
 181 caaagaattt tggttgtgga tccagtcacc tctgaacatg aactgacatg tcaggctgag
 241 ggctacccca aggcogaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtcct gagtggtgag
 301 accaccacca ccaattccaa gagagaggag aagcttttca atgtgaccag cacactgaga
 361 atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcactttta ggagattaga tcttgaggaa
 421 aaccatacag ctgaattggc catcccagaa ctacctctgg cacatcctcc aatgaaagg
 481 actcacttgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcatc
 541 ttccgtttta gaaaaggag aatgatggat gtgaaaaaat gtggcatcca agatacaaac
 601 tcaaagaagc aaagtgatac acatttggag gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat
 661 cttcaagcag ggattctcaa cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga
 721 ggaaggaatg ggcccgtggg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggcca agcactgaaa
 781 atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaaa cagggagcct
 841 ggagggagac cttgatactt tcaaatgcct gaggggctca tcgacgcctg tgacagggag
 901 aaaggatact tctgaacaag gagcctccaa gcaaatcatc cattgctcat cctaggaaga
 961 cgggttgaga atccctaatt tgagggtcag ttcttcgaga agtgcccttt gcctccactc
 1021 aatgcctcaa tttgttttct gcatgactga gagtctcagt gttggaacgg gacagtattt
 1081 atgtatgagt ttttcctatt ttttttgagt ctgtgaggtc ttcttgtcat gtgagtgtgg
 1141 ttgtgaatga tttcttttga agatatattg tagtagatgt tacaattttg tcgccaact
 1201 aaacttgctg cttaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtattt gtaagggtgct
 1261 tggctctctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca
 1321 taggatgtca cttttattta accattaat actctggttg acctaatctt attctcagac
 1381 ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgttccatt taaatatcag ctttacaatt atgtggtagc
 1441 ctacacacat aatctcattt catcgcctgta accaccctgt tgtgataacc actattattt
 1501 taccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgcccacac cagtaaatag
 1561 cagacctcag actgccacc actgtccttt tataatacaa ttacagcta tattttactt
 1621 taagcaatc ttttattcaa aaaccattta ttaagtgcc ttgcaatc aatcgtctgtg
 1681 ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaagtacc tgtcctcaag gagctcatag
 1741 tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata

1801 aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg
 1861 gtctgggacg gttggatata cttaaacatc ttaataatca gagtaatfff catttacaaa
 1921 gagaggtcgg tacttaaaat aaccctgaaa aataacactg gaattcctff tctagcatta
 1981 tattttattcc tgatttgctt ttgccaata atctaactgct tgtttatata gtgtctggta
 2041 ttgtttaaca gttctgtctt ttctatttaa atgccactaa attttaatt catacctffc
 2101 catgattcaa aattcaaaag atcccatggg agatggttgg aaaatctcca cttcatcctc
 2161 caagccattc aagtttcctt tccagaagca actgctactg cctttcattc atatgttctt
 2221 ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg ttaaaagcac gtatttttaa aatttttttc
 2281 ctaaatagta acacattgta tgtctgctgt gtactttgct atttttatff attttagtgt
 2341 ttcttatata gcagatggaa tgaatttgaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt
 2401 tgtttctaag ttatctttcc catagctfff cattatctff catatgatcc agtatatgff
 2461 aaatatgtcc tacatataca tttagacaac caccatttgt taagtatttg ctctaggaca
 2521 gagtttgat ttgtttatgt ttgctcaaaa ggagacccat gggctctcca gggtgactg
 2581 agtcaatcta gtcctaaaaa gcaatcttat tattaactct gtatgacaga atcatgtctg
 2641 gaacttttgt tttctgctff ctgtcaagta taaacttcac tttgatgctg tacttgcaaa
 2701 atcacattff ctttctggaa attccggcag tgtacctga ctgctagcta ccctgtgcca
 2761 gaaaagcctc attcgttgtg cttgaaccct tgaatgccac cagctgtcat cactacacag
 2821 ccctcctaag aggcttcctg gaggtttcga gattcagatg ccctgggaga tccagagfft
 2881 tcctttccct cttggccata ttctggtgtc aatgacaagg agtaccttg gctttgccaca
 2941 tgtcaaggct gaagaaacag tgtctccaac agagctcctt gtggttatctg tttgtacatg
 3001 tgcatttgta cagtaattgg tgtgacagtg ttcttttgtg gaattacagg caagaattgt
 3061 ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttggtgt
 3121 gttggatttg taaggcactt tatccctfff gtctcatgff tcatcgtaaa tggcataggc
 3181 agagatgata cctaattctg catttgattg tcaacttttg tacctgcatt aatttaataa
 3241 aatattctta tttattttgt tacttggtac accagcatgt ccattttctt gtttattttg
 3301 tgtttaataa aatgttcagt ttaacatccc agtggagaaa gttaaaaaa

SEQ ID NO:3 - VL MEDI4736

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS
 RLEPEDFAVYYCQQYGSPLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:4 - VH MEDI4736

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNANK
 SLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO:5 - CDR1 VH MEDI4736

GFTFSRYWMS

SEQ ID NO:6 - CDR2 VH MEDI4736

NIKQDGSEKYYVDSVKG

SEQ ID NO:7 - CDR3 VH MEDI4736

EGGWFGELAFDY

SEQ ID NO:8 - CDR1 VL MEDI4736

RASQRVSSSYLA

SEQ ID NO:9 - CDR2 VL MEDI4736

DASSRAT

SEQ ID NO:10 - CDR3 VL MEDI4736

QQYGSLPWT

SEQ ID NO:11 - тремелимуаб

PSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFA
TYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV

SEQ ID NO:12 - VH тремелимуаба

GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAWIWDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL
RAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVH

SEQ ID NO:13 - CDR1 VH тремелимуаба

GFTFSSYGMH

SEQ ID NO:14 - CDR2 VH тремелимуаба

VIWYDGSNKYYADSV

SEQ ID NO:15 - CDR3 VH тремелимуаба

DPRGATLYYYYYGMDV

SEQ ID NO:16 - CDR1 VL тремелимуаба

RASQSINSYLD

SEQ ID NO:17 - CDR2 VL тремелимуаба

AASSLQS

SEQ ID NO:18 - CDR3 VL тремелимуаба

QQYYSTPFT

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

в дополнение к ответу на уведомление экспертизы от 30.11.2023

- 1.** Способ лечения рака мочевого пузыря у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает: введение субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в количестве 20 мг/кг раз в 2-4 недели (Q2W-Q4W).
- 2.** Способ по п. 1, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в количестве до четырех доз за цикл.
- 3.** Способ по п. 1, где у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря с пониженным или низким уровнем экспрессии PD-L1 (низкий уровень PD-L1) или с экспрессией PD-L1 от пренебрежимо малой до низкой (низкий/отсутствующий уровень PD-L1).
- 4.** Способ по п. 1, где у субъекта идентифицировано наличие рака мочевого пузыря с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (высокий уровень PD-L1).
- 5.** Способ по п. 1, где рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному (UC) и/или рак структур и тканей, связанных с мочевым пузырем, включающих мочеточник, уретру, урахус и/или почечную лоханку.
- 6.** Способ по п. 5, где рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному, запущенную UC или метастатическую UC.
- 7.** Способ по п. 1, где у приблизительно 60% субъектов, получающих лечение, наблюдается ответ в виде общей выживаемости через 12 месяцев.
- 8.** Способ по п. 1, где у приблизительно 40% субъектов, получающих лечение, наблюдается ответ в виде общей выживаемости через 24 месяца.
- 9.** Способ по п. 1, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в количестве 20 мг/кг раз в 4 недели (Q4W).
- 10.** Способ по п. 1, где дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в количестве 20 мг/кг раз в 2 недели (Q2W).
- 11.** Способ по п. 1, где субъект ранее проходил противораковую терапию первой линии, предусматривающую платиносодержащее лекарственное средство или платиносодержащее лекарственное средство в комбинации с другим противораковым средством.

12. Способ по п. 11, где противораковая терапия первой линии предусматривает средство терапии, выбранное из цисплатина, цисплатина и гемцитабина, цисплатина и метотрексата, винбластина, ADRIAMYCIN (доксорубицина) или двухкомпонентной комбинации карбоплатина и гемцитабина.

13. Способ лечения субъекта с раком мочевого пузыря, у которого рак прогрессировал после лечения с помощью противораковой терапии первой линии, предусматривающей платиносодержащее лекарственное средство или платиносодержащее лекарственное средство в комбинации с другим противораковым средством, при этом способ включает:

введение субъекту, который ранее получал лечение с помощью противораковой терапии первой линии, дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в количестве от 20 мг/кг раз в 4 недели (Q4W).

14. Способ по п. 13, где лечение приводит к увеличению общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования или к полному ответу у субъекта.

15. Способ по п. 1, где дурвалумаб вводят субъекту в количестве 20 мг/кг раз в 3 недели (Q3W).

16. Способ по п. 1, где дурвалумаб вводят субъекту путем внутривенной инфузии.

17. Способ по п. 1, где дурвалумаб вводят субъекту в течение 30-90 минут.

18. Способ по п. 1, где дурвалумаб вводят субъекту в течение 60 минут.

19. Способ по п. 1, где дурвалумаб вводят субъекту до достижения у субъекта ответа в виде общей выживаемости, полного ответа, прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

20. Способ по п. 1, где введение дурвалумаба приводит к увеличению общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования или к полному ответу у субъекта.

21. Способ по п. 1, где до десяти доз дурвалумаба вводят в цикле.

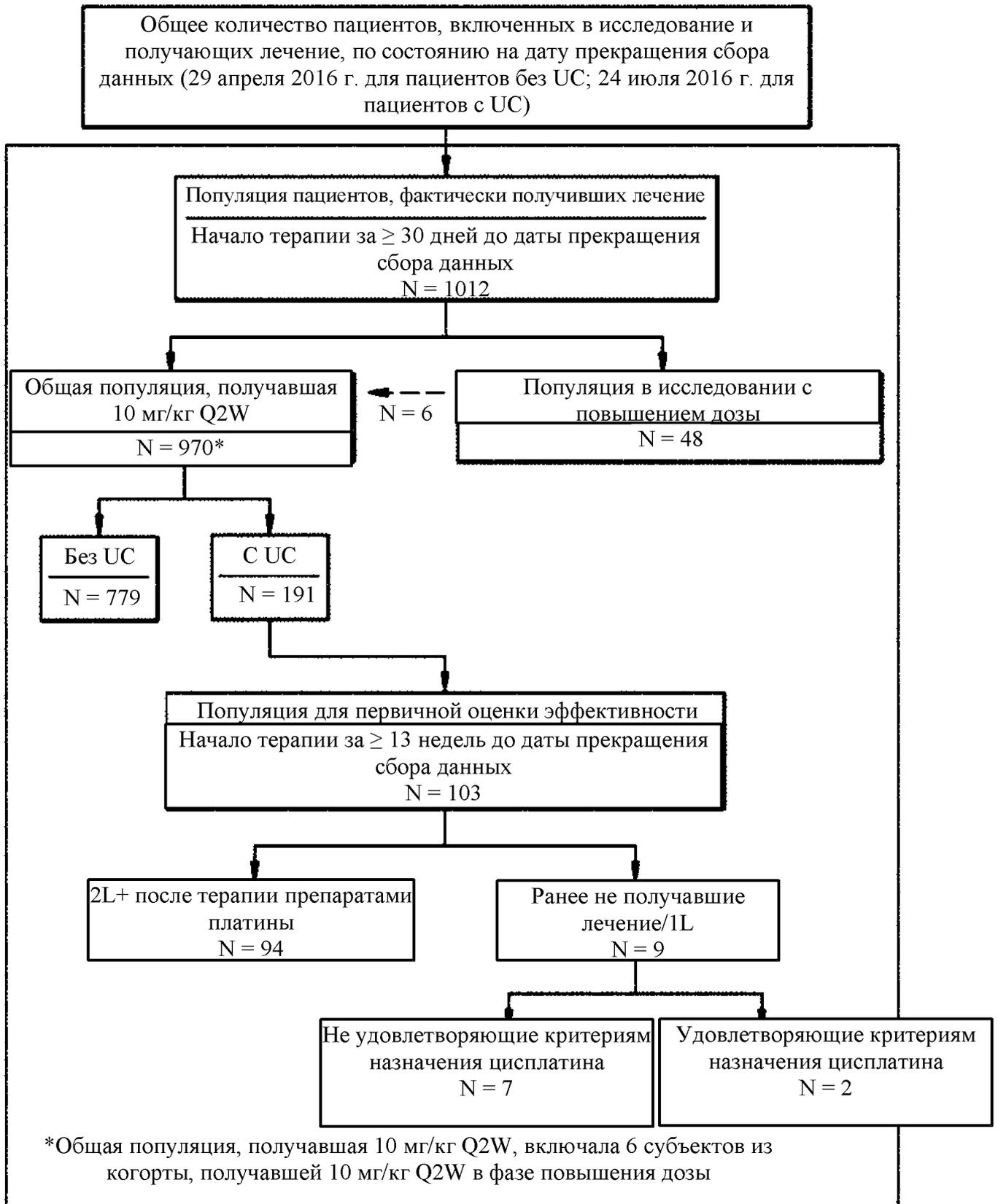
22. Способ лечения рака мочевого пузыря у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает: введение субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, дурвалумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в количестве 20 мг/кг раз в 2-4 недели (Q2W-Q4W), где рак мочевого пузыря идентифицирован как рак мочевого пузыря с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (высокий уровень PD-L1).

23. Способ по п. 1, где субъекту, имеющему рак мочевого пузыря, вводят дурвалумаб или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации с тремелимумабом в количестве 1 мг/кг Q4W.

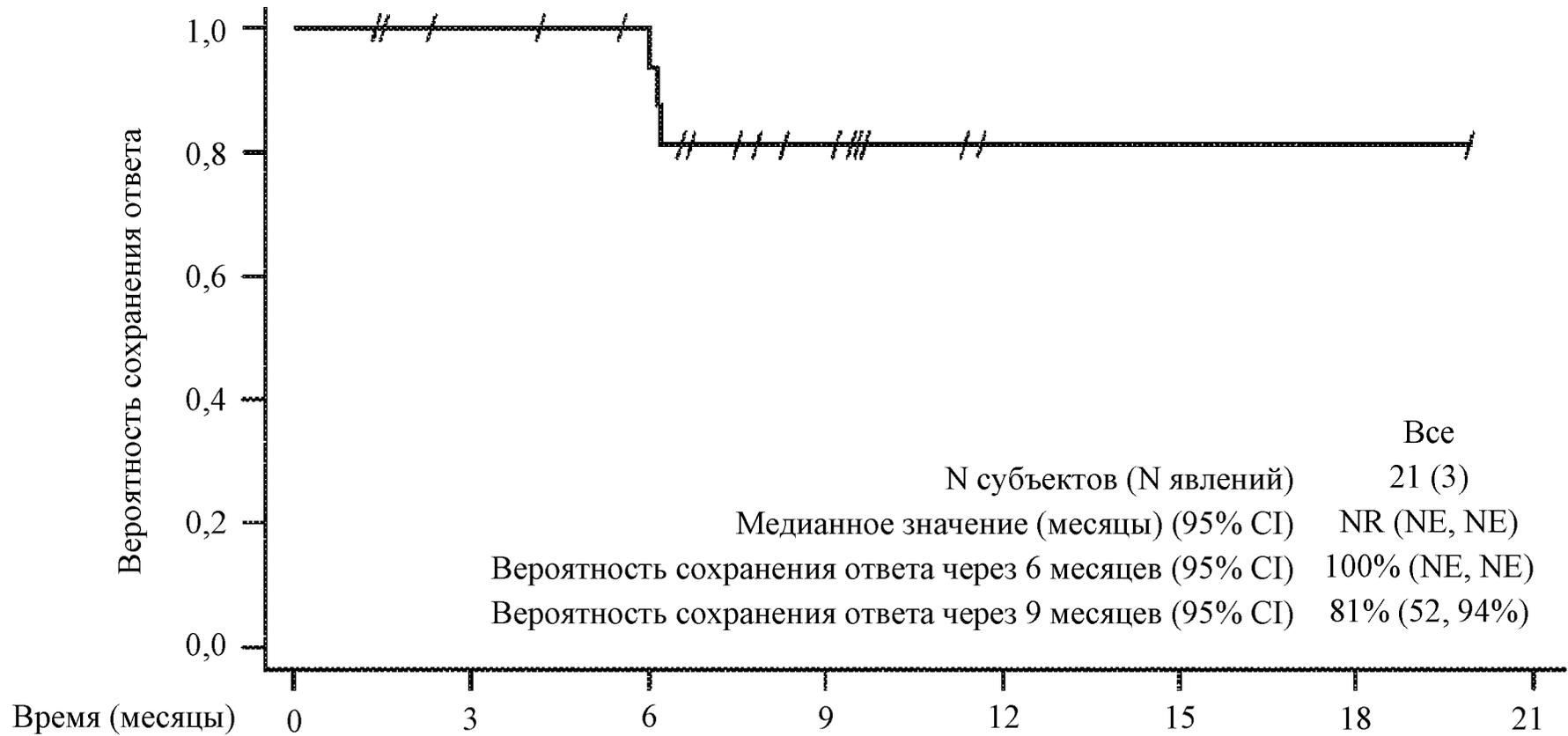
24. Способ по п. 23, где дурвалумаб и тремелимумаб или их антигенсвязывающие фрагменты вводят в количестве до шести доз за цикл.

25. Способ по п. 23, где дурвалумаб и тремелимумаб или их антигенсвязывающие фрагменты вводят в одно и то же время или в разное время.

ФИГУРА 1



ФИГУРА 2

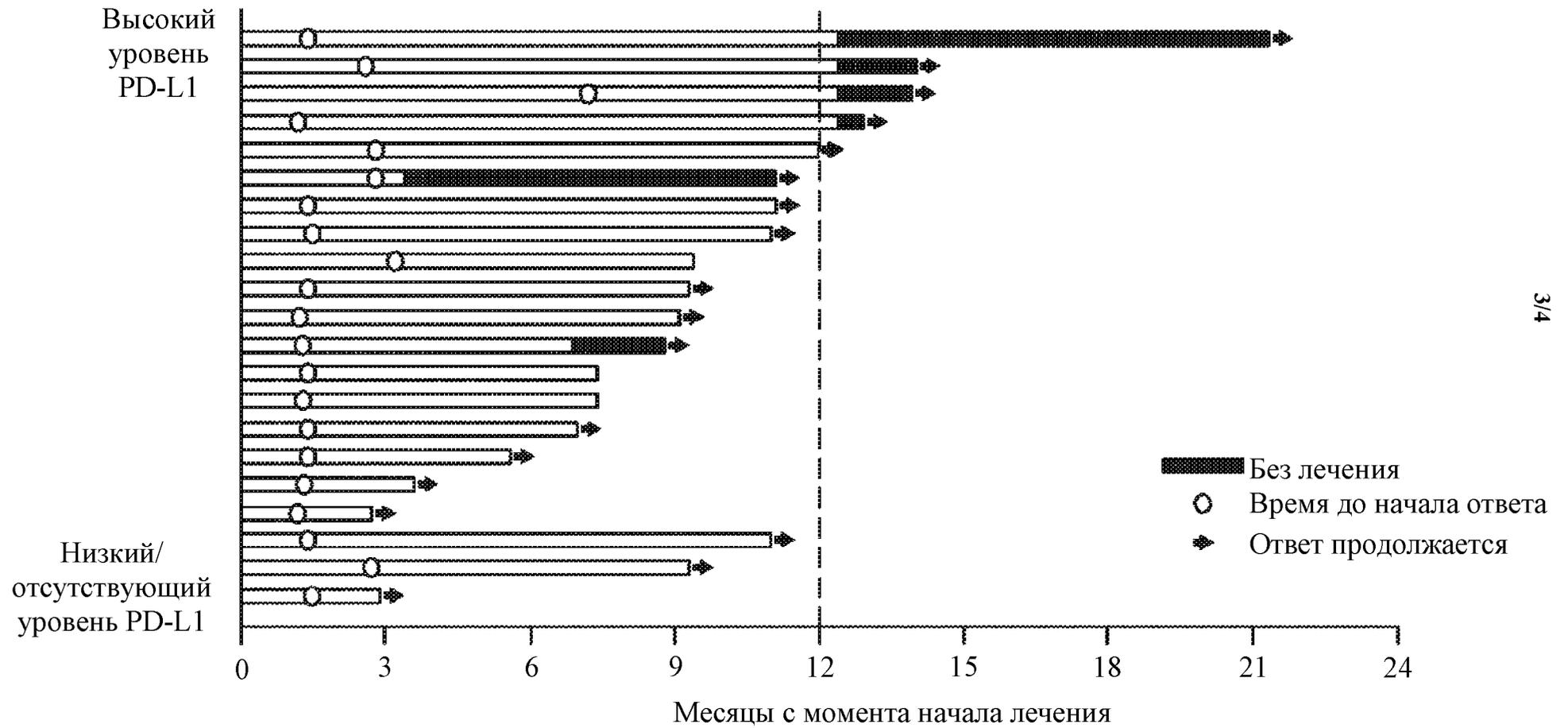


№ субъектов, имеющих риск

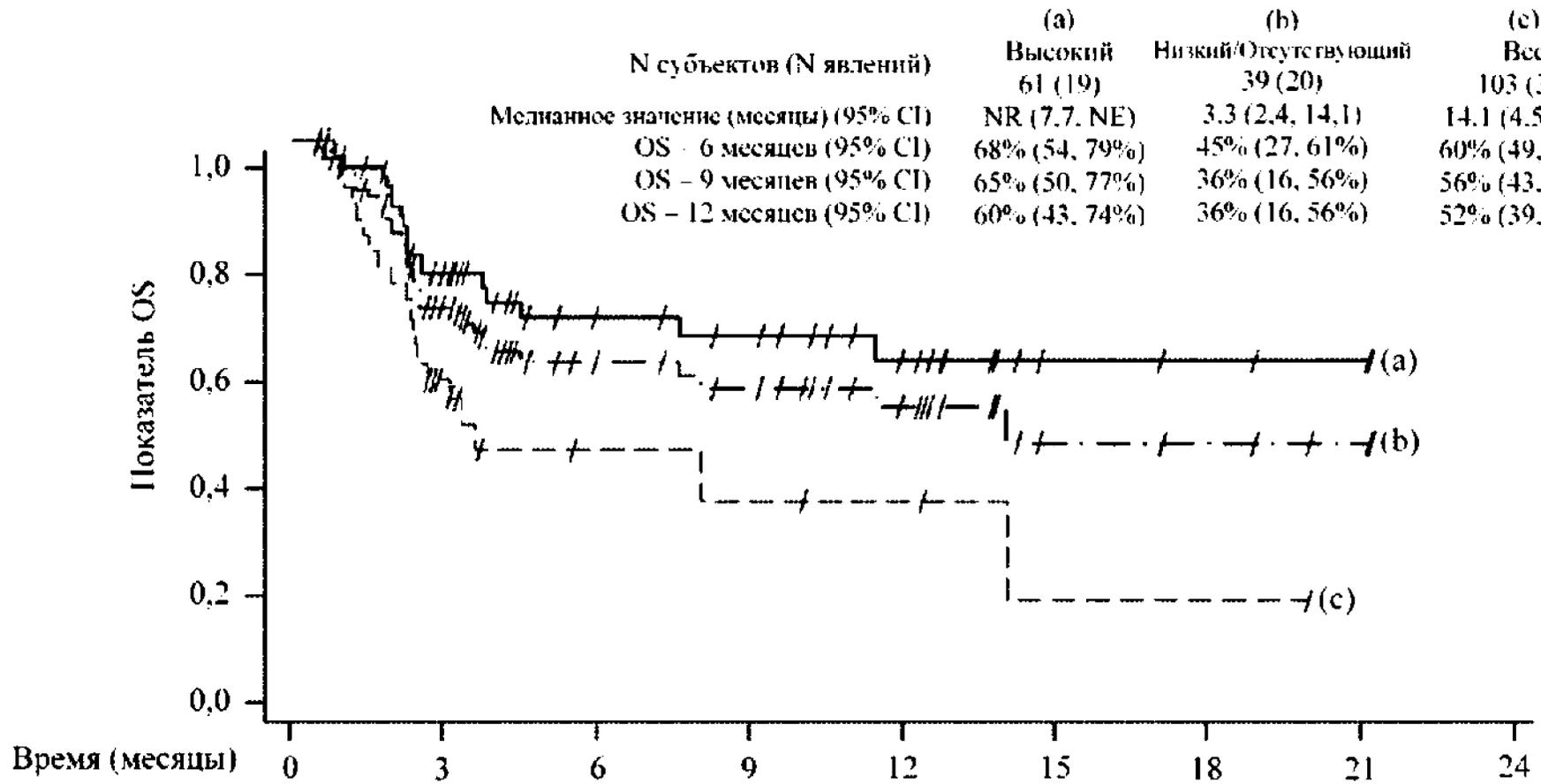
21 18 16 7 1 1 1

Все	21 (3)
№ субъектов (№ явлений)	NR (NE, NE)
Медианное значение (месяцы) (95% CI)	NR (NE, NE)
Вероятность сохранения ответа через 6 месяцев (95% CI)	100% (NE, NE)
Вероятность сохранения ответа через 9 месяцев (95% CI)	81% (52, 94%)

ФИГУРА 3



ФИГУРА 4



	(a)	(b)	(c)
N субъектов (N явлений)	Высокий 61 (19)	Низкий/Отсутствующий 39 (20)	Все 103 (39)
Медианное значение (месяцы) (95% CI)	NR (7.7, NE)	3.3 (2.4, 14.1)	14.1 (4.5, NE)
OS - 6 месяцев (95% CI)	68% (54, 79%)	45% (27, 61%)	60% (49, 70%)
OS - 9 месяцев (95% CI)	65% (50, 77%)	36% (16, 56%)	56% (43, 66%)
OS - 12 месяцев (95% CI)	60% (43, 74%)	36% (16, 56%)	52% (39, 64%)

	N субъектов, имеющих риск							
(a)	61	36	23	19	13	4	3	2
(b)	39	16	5	4	3	1	1	2
(c)	103	55	28	23	16	5	4	2