

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391940** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.09.01

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

(22) Дата подачи заявки
2022.01.07

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИ-ФУКОЗИЛ-GM1
АНТИТЕЛА**

(31) **63/135,479**

(32) **2021.01.08**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/011564**

(87) **WO 2022/150557 2022.07.14**

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
Лиу Ю, Танненбаум-Двир Сара (US)

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии для лечения субъекта, такого как субъект, страдающий раком легкого, таким как мелкоклеточный рак легкого, предусматривающей введение субъекту различных комбинаций анти-фукозил-GM1 антитела, иммуномодулирующего средства, такого как антагонист PD-1/PD-L1, как, например, антагонистическое анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитело, карбоплатин и этопозид.

A1

202391940

202391940

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИ-ФУКОЗИЛ-GM1

АНТИТЕЛА

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) испрашивается приоритет по предварительной заявке на выдачу патента США № 63/135479, поданной 8 января 2021 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Перечень последовательностей

Перечень последовательностей, поданный в электронном виде, также включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте (имя файла: 20220104_SEQ1_13935WOPCT_GB, дата создания: 04 января 2022 г., размер файла: 20 КБ).

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенным способам лечения мелкоклеточного рака легкого, предусматривающим введение комбинации анти-фукозил-GM1 антитела, анти-PD-1 антитела или анти-PD-L1 антитела и химиотерапевтической схемы лечения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Фукозил-GM1 представляет собой сфинголипид моносиалоганглиозид, состоящий из липидного компонента церамид, который закрепляет молекулу в клеточной мембране, и углеводного компонента, который экспонируется на клеточной поверхности. Углеводные антигены представляют собой наиболее обильно экспрессируемые антигены на клеточной поверхности раковых клеток (Feizi T. (1985) *Nature* 314:53-7). При некоторых типах опухолей, таких как мелкоклеточный рак легкого (SCLC), первоначальные ответы на химиотерапию являются выраженными, но вскоре следует рецидив. Вмешательство с использованием новых иммунотерапевтических средств может быть успешным в преодолении возникновения резистентности к лекарственным средствам (Johnson DH. (1995) *Lung Cancer* 12 Suppl 3:S71-5). Было показано, что некоторые углеводные антигены, такие как ганглиозиды GD3 и GD2, функционируют в качестве эффективных мишеней для пассивной иммунотерапии моноклональными антителами (Irie RF and Morton DL (1986)

PNAS 83:8694-8698, Houghton AN *et al.* (1985) *PNAS* 82:1242-1246). Также было показано, что ганглиозидные антигены являются эффективными мишенями для активной иммунотерапии вакцинами в ходе клинических испытаний (Krug LM *et al.* (2004) *Clinical Cancer Research* 10:6094–6100, Dickler MN *et al.* (1999) *Clinical Cancer Research* 5:2773–2779, Livingston PO *et al.* (1994) *J. Clin. Oncol.* 12:1036-44). Действительно, сыворотка, полученная от пациентов, страдающих SCLC, у которых развился титр антител к фукозил-GM1 после вакцинации антигеном, конъюгированным с KLH, продемонстрировала специфическое связывание с опухолевыми клетками и опухолеспецифическую комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Токсичность, связанная с титром анти-фукозил-GM1 антител, была умеренной и временной, и у трех пациентов с локализованной стадией SCLC не было рецидивов через 18, 24 и 30 месяцев (Krug *et al.*, *выше*, Dickler *et al.*, *выше*).

Экспрессия фукозил-GM1 была показана в большом проценте случаев SCLC, и, в отличие от других ганглиозидных антигенов, фукозил-GM1 незначительно экспрессируется или не экспрессируется в нормальных тканях (Nilsson *et al.* (1984) *Glycoconjugate J.* 1:43-9, Krug *et al.*, *выше*, Brezicka *et al.* (1989) *Cancer Res.* 49:1300-5, Zhangyi *et al.* (1997) *Int. J. Cancer* 73:42-49, Brezicka *et al.* (2000) *Lung Cancer* 28:29-36, Fredman *et al.* (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 875: 316-23, Brezicka *et al.* (1991) *APMIS* 99:797-802, Nilsson *et al.* (1986) *Cancer Res.* 46:1403-7). Присутствие фукозил-GM1 было продемонстрировано в культуральных средах клеточных линий SCLC, в экстрактах опухолей и сыворотке ксенотрансплантатов голых мышей, а также в сыворотке пациентов, страдающих SCLC, на стадии запущенного заболевания (Vangsted *et al.* (1991) *Cancer Res.* 51:2879-84, Vangsted *et al.* (1994) *Cancer Detect. Prev.* 18:221-9). Экспрессию фукозил-GM1 также наблюдали в значительной доли образцов немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). См. WO 07/067992. Эти отчеты предоставляют убедительные доказательства того, что фукозил-GM1 является высокоспецифичным опухолевым антигеном, на который можно нацеливать иммунотерапевтическое средство.

Антитело, которое распознает фукозил-GM1 на раковых клетках и управляет их разрушением, анти-фукозил-GM1 моноклональное антитело BMS-986012, было включено в клинические испытания для лечения субъектов с рецидивирующим/рефрактерным мелкоклеточным раком легкого (NCT02247349). См. Molckovsky & Siu (2008) *J. Hematol. Oncol.* 1:20. BMS-986012 представляет собой нефукозилированное антитело и, таким образом, проявляет усиленную ADCC по сравнению с антителом с типичным гликозилированием для млекопитающих. Хотя оно эффективно в качестве единственного агента, существует потребность в еще более эффективной терапии рака легкого.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение предоставляет комбинированную терапию для лечения рака легкого, а именно SCLC, предусматривающую начальные курсы индукционной терапии, например, четыре курса, необязательно с последующими одним или несколькими курсами поддерживающей терапии, где индукционная терапия предусматривает лечение карбоплатином, этопозидом, анти-фукозил-GM1 антителом и анти-PD-1/PD-L1 антителом, и поддерживающая терапия предусматривает лечение анти-фукозил-GM1 антителом и анти-PD-1/PD-L1 антителом.

Согласно некоторым вариантам осуществления анти-фукозил-GM1 моноклональное антитело конкурирует с BMS-986012, содержит те же CDR, что и BMS-986012, содержит те же переменные домены тяжелой и легкой цепей, что и BMS-986012, содержит те же тяжелую и легкую цепи, что и BMS-986012, представляет собой BMS-986012, или представляет собой конъюгат антитела BMS-986012 и лекарственного средства. Согласно одному варианту осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-1 моноклональное антитело, которое конкурирует с ниволумабом (OPDIVO®), содержит те же CDR, что и ниволумаб, содержит те же переменные домены тяжелой и легкой цепей, что и ниволумаб, или представляет собой ниволумаб. Согласно другому варианту осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-1 моноклональное антитело, которое конкурирует с пембролизумабом (KEYTRUDA®), содержит те же CDR, что и пембролизумаб, содержит те же переменные домены тяжелой и легкой цепей, что и пембролизумаб, или представляет собой пембролизумаб. Согласно другому варианту осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-1 моноклональное антитело, которое конкурирует с цемиплимаб-gwlc (LIBTAYO®), содержит те же CDR, что и цемиплимаб-gwlc, содержит те же переменные домены тяжелой и легкой цепей, что и цемиплимаб-gwlc, или представляет собой цемиплимаб-gwlc. Согласно другому варианту осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-L1 моноклональное антитело, которое конкурирует с атезолизумабом (TECENTRIQ®), содержит те же CDR, что и атезолизумаб, содержит те же переменные домены тяжелой и легкой цепей, что и атезолизумаб, или представляет собой атезолизумаб. Согласно другому варианту осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-L1 моноклональное антитело, которое конкурирует с дурвалумабом (IMFINZI®), содержит те же CDR, что и дурвалумаб, содержит те же переменные домены тяжелой и легкой цепей, что и дурвалумаб, или представляет собой дурвалумаб. Согласно дополнительному варианту осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-L1 моноклональное антитело, которое конкурирует

с авелумабом (BAVENCIO®), содержит те же CDR, что и авелумаб, содержит те же переменные домены тяжелой и легкой цепей, что и авелумаб, или представляет собой авелумаб.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый курс индукционной терапии имеет продолжительность 21 день (Q3W). Согласно некоторым вариантам осуществления индукционная терапия предусматривает лечение карбоплатином с площадью под кривой (AUC) 5 мг/мл/мин при введении внутривенно (iv) в день один каждого курса индукционной терапии. Согласно альтернативному варианту осуществления цисплатин можно вводить при 80 мг/м² вместо карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления индукционная терапия предусматривает лечение этопозидом при 100 мг/м² внутривенно в дни один, два и три каждого курса индукционной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления индукционная терапия предусматривает лечение анти-фукозил-GM1 моноклональным антителом, например, BMS-986012, в дозе 420 мг внутривенно в день один каждого курса индукционной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления индукционная терапия предусматривает лечение анти-PD-1 моноклональным антителом, например, ниволумабом, в дозе 360 мг внутривенно в день один каждого курса индукционной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления все четыре терапевтических средства вводят в ходе индукционной терапии, как описано в этом абзаце.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый курс поддерживающей терапии имеет продолжительность 28 дней (Q4W). Согласно некоторым вариантам осуществления поддерживающая терапия предусматривает лечение анти-фукозил-GM1 моноклональным антителом, например, BMS-986012, в дозе 560 мг внутривенно в день один каждого курса поддерживающей терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления поддерживающая терапия предусматривает лечение анти-PD-1 моноклональным антителом, например, ниволумабом, в дозе 480 мг внутривенно в день один каждого курса поддерживающей терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления оба терапевтических средства вводят в ходе поддерживающей терапии, как описано в этом абзаце.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, страдающего мелкоклеточным раком легкого (SCLC), например, субъекта, страдающего SCLC в запущенной стадии заболевания (ES-SCLC), предусматривающим введение субъекту терапевтически эффективной комбинации средств, таких как моноклональные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с фукозил-GM1 и иммуномодулирующей мишенью, как например, PD-1 или

PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления анти-фукозил-GM1 моноклональное антитело вводят в дозе 400 мг или 1000 мг согласно Q3W или Q4W, анти-PD-1 моноклональное антитело вводят в дозе 360 мг или 480 мг согласно Q3W или Q4W, и анти-PD-L1 моноклональное антитело вводят в дозе 1200 мг согласно Q3W или Q4W.

Согласно определенным вариантам осуществления анти-фукозил-GM1 моноклональное антитело, например, BMS-986012, вводят в дозе 400 мг или 1000 мг и анти-PD-1 моноклональное антитело, например, ниволумаб, вводят в дозе 360 мг, оба каждые три недели (Q3W). Согласно другим вариантам осуществления анти-фукозил-GM1 моноклональное антитело, например, BMS-986012, вводят в дозе 400 мг или 1000 мг и анти-PD-1 моноклональное антитело, например, ниволумаб, вводят в дозе 480 мг, оба каждые четыре недели (Q4W). Согласно другим вариантам осуществления анти-фукозил-GM1 антитело и анти-PD-1 антитело могут быть совместно составлены в одном сосуде для совместного введения.

Согласно различным вариантам осуществления способ предусматривает один, два, три или четыре курса лечения или продолжается до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или пока не возникает неуправляемая токсичность или прогрессирование заболевания. Согласно одному варианту осуществления одно или оба антитела составлены для внутривенного введения. Эффективность способов лечения согласно настоящему изобретению можно оценить с использованием любых подходящих средств, таких как уменьшение размера опухоли, уменьшение числа метастатических поражений с течением времени, стабилизация заболевания, частичный ответ и полный ответ.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, страдающий SCLC, ранее не получал лечение ингибитором контрольной иммунной точки. Согласно одному варианту осуществления субъект ранее получал начальную противораковую терапию. Согласно другому варианту осуществления рак легкого представляет собой прогрессирующий, метастатический, рецидивирующий и/или рефрактерный рак легкого. Согласно другим вариантам осуществления субъект, страдающий SCLC, имеет мелкоклеточный рак легкого запущенной стадии (ES-SCLC). Согласно некоторым вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению представляют собой терапию первой линии рака легкого, такого как SCLC. Согласно другим вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению представляют собой терапию второй линии рака легкого, такого как SCLC.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного раскрытия и примеров, которые не следует рассматривать как ограничивающие. Содержание всех процитированных ссылочных источников, включая

научные статьи, записи GenBank, патенты и заявки на патенты, процитированных в настоящем документе, включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан рост опухоли на мышинной модели опухоли DMS79 в зависимости от лечения анти-фукозил-GM1 BMS-986012 и/или цисплатином. Средние объемы опухолей представлены для групп из 8 мышей в каждой точке данных. См. Пример 1.

На фиг. 2 показан рост опухоли на мышинной модели опухоли DMS79 в зависимости от лечения анти-фукозил-GM1 BMS-986012 и/или этопозидом. Средние объемы опухолей представлены для групп из 8 мышей в каждой точке данных. См. Пример 2.

На фиг. 3А и 3В проиллюстрирована иллюстративная комбинированная терапия согласно настоящему изобретению. На фиг. 3А приведены детальные признаки дозы и введения для курса индукционной терапии и курса поддерживающей терапии (группа А), как более подробно описано в Примере 5, а также для подобных курсов без лечения анти-фукозил-GM1 (группа В). На фиг. 3В представлена таблица, графически иллюстрирующая схему введения доз для курсов, проиллюстрированных на фиг. 3А и изложенных в Примере 5.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

BMS-986012 является первым в своем классе полностью человеческим моноклональным антителом (mAb), которое специфически связывается с фукозил-GM1 ганглиозидом. BMS-986012 проявляет высокую аффинность и зависимое от дозы насыщаемое связывание с фукозил-GM1 и не проявляет обнаруживаемого антиген-специфического связывания с близкородственной молекулой GM1. Поскольку фукозил-GM1 преимущественно обнаруживается на поверхности клеток рака легкого, BMS-986012 особенно хорошо подходит для лечения рака легкого, такого как мелкоклеточный рак легкого (SCLC).

BMS-986012 является нефукозилированным (отсутствует фукозилирование домена Fc). Отсутствие фукозильной группы в BMS-986012 придает более высокую аффинность в отношении Fc-рецепторов, что приводит к повышенной антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). Кроме того, было показано, что антитело опосредует мощную комплементзависимую цитотоксичность (CDC), а также антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). См., например, WO 2007/067992, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Хотя BMS-986012 эффективен в качестве монотерапии при лечении рака легкого, всегда желательны улучшенные способы лечения.

Запрограммированная гибель клеток 1 (PD-1) представляет собой сигнальный рецептор клеточной поверхности, который играет критически значимую роль в регуляции активации и толерантности Т-клеток. Keir *et al.* (2008) *Ann. Rev. Immunol.* 26:677-704. Это трансмембранный белок типа I, который вместе с BTLA, CTLA-4, ICOS и CD28 составляет семейство CD28 костимулирующих рецепторов Т-клеток. PD-1 в основном экспрессируется на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках. Dong *et al.* (1999) *Nat. Med.* 5:1365-1369. Он также экспрессируется на природных клетках-киллерах (NK). Terme M *et al.* (2011) *Cancer Res.* 71:5393-5399. Связывание PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, приводит к фосфорилированию остатка тирозина в проксимальном внутриклеточном тирозиновом ингибирующем домене иммунного рецептора, с последующим рекрутингом фосфатазы SHP-2, что в конечном итоге приводит к понижающей регуляции активации Т-клеток. Одной из важных функций PD-1 является ограничение активности Т-клеток в периферических тканях во время воспалительного ответа на инфекцию, тем самым ограничивая развитие аутоиммунитета. Pardoll (2012) *Nat. Rev. Cancer* 12:252-264. Доказательства этой негативной регуляторной роли исходят из обнаружения, что у мышей с дефицитом PD-1 развиваются волчаночноподобные аутоиммунные заболевания, включая артрит и нефрит, наряду с кардиомиопатией. Nishimura *et al.* (1999) *Immunity*, 11:141-151, и Nishimura *et al.* (2001) *Science* 291:319-322. В условиях опухоли следствием является развитие иммунной резистентности в микроокружении опухоли. PD-1 высоко экспрессируется на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, а его лиганды повышающе регулируются на клеточной поверхности многих различных опухолей. Dong *et al.* (2002) *Nat. Med.* 8:793-800. Множественные мышинные модели рака продемонстрировали, что связывание лиганда с PD-1 приводит к уклонению от иммунитета. Кроме того, блокада этого взаимодействия приводит к противоопухолевой активности. Topalian *et al.* (2012) *New Eng. J. Med.* 366(26):2443-2454, Topalian *et al.* (2012) *Curr. Opin. Immunol.* 24:207-212, Brahmer *et al.* (2012) *New Eng. J. Med.* 366(26):2455-2465, Hamid *et al.* (2013) *New Eng. J. Med.* 369:134-144, Hamid & Carvajal (2013) *Expert Opin. Biol. Ther.* 13(6):847-861.

Без ограничения теорией, BMS-986012 может опосредовать уничтожение клеток рака легкого, экспрессирующих фукозил-GM1, и, таким образом, снижать концентрацию выделяемого фукозил-GM1 в микроокружении опухоли. Ранние исследования показали, что ганглиозиды, выделяющиеся из опухолевых клеток в микроокружении опухоли, ингибируют опухолеспецифический иммунный ответ. McKallip *et al.* (1999) *J. Immunol.*

163:3718. Такое опосредованное ганглиозидами подавление противоопухолевого иммунного ответа может быть опосредовано, например, сдвигом от продукции IFN- γ к большему Т-клеточному ответу Th2-типа (Crespo *et al.* (2006) *J. Leukocyte. Biol.* 79:586), и/или подавлением созревания дендритных клеток (Wöfl *et al.* (2002) *Clin. Exp. Immunol.* 130:441, Vennaceur *et al.* (2006) *Int. Immunol.* 18:879). Независимо от деталей механизма, ожидают, что снижение концентрации выделяемого ганглиозида путем лечения анти-фукозил-GM1 антителом уменьшит это подавление противоопухолевого иммунного ответа и, следовательно, повысит эффективность иммуномодулирующих средств, таких как антагонисты PD-1/PD-L1, которые действуют с усилением этого ответа.

В микроокружении опухоли могут проявляться один или оба вышеупомянутых механизма действия. Без ограничения теорией, комбинированная терапия анти-фукозил-GM1 антителом и антагонистом PD-1 может эффективно лечить опухоли, которые в противном случае не были бы достаточно иммуногенными, чтобы генерировать адекватный противоопухолевый иммунный ответ для поддержки монотерапии антагонистом PD-1/PD-L1, и которые также недостаточно устраняются при монотерапии анти-фукозил-GM1 антителом.

I. Определения

Для облегчения понимания настоящего раскрытия, сначала приведены определения некоторых терминов. В контексте настоящего изобретения, если иное прямо не предусмотрено в настоящем документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения изложены по всему документу.

В контексте настоящего изобретения «BMS-986012» относится к анти-фукозил-GM1 моноклональному антителу, содержащему тяжелые цепи согласно SEQ ID NO: 3 и легкие цепи согласно SEQ ID NO: 4. BMS-986012 также содержит переменные домены тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 1 и переменные домены легкой цепи согласно SEQ ID NO: 2. BMS-986012 также содержит CDR последовательности согласно SEQ ID NO: 5 (CDRH1), SEQ ID NO: 6 (CDRH2), SEQ ID NO: 7 (CDRH3), SEQ ID NO: 8 (CDRL1), SEQ ID NO: 9 (CDRL2), SEQ ID NO: 10 (CDRL3).

«Антагонист PD-1/PD-L1» или эквивалентно «антагонист PD-1» относится к любому агенту, который блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1, такому как антагонистические антитела, специфические либо для PD-1, либо для PD-L1, их фрагменты антител, конструкции растворимых рецепторов, ингибиторы на основе нуклеиновых кислот экспрессии генов PD-1 и/или PD-L1 или трансляции мРНК и т.д. Такие агенты включают без ограничения ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб-rwlc, достарлимаб-gxly,

зимберелимаб, пенпулимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и энвафолимаб. Ниволумаб, также известный как «BMS-936558», относится к анти-PD-1 моноклональному антителу, содержащему тяжелые цепи SEQ ID NO: 13 и легкие цепи SEQ ID NO: 14. BMS-936558 также содержит переменные домены тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 11 и переменные домены легкой цепи согласно SEQ ID NO: 12. BMS-936558 также содержит последовательности CDR согласно SEQ ID NO: 15 (CDRH1), SEQ ID NO: 16 (CDRH2), SEQ ID NO: 17 (CDRH3), SEQ ID NO: 18 (CDRL1), SEQ ID NO: 19 (CDRL2), SEQ ID NO: 20 (CDRL3). Последовательности пембролизумаба представлены в последовательностях, заявленных в патентах США № 8354509 и 8900587 (CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи представляют собой последовательности 18, 19 и 20, CDR 1, 2 и 3 легкой цепи представляют собой последовательности 15, 16 и 17, соответственно, последовательность тяжелой цепи представляет собой остатки 20 – 446 последовательности 31, и последовательность легкой цепи представляет собой остатки 20 – 237 последовательности 36), а также как CAS № 1374853-91-4, и как Пембролизумаб: заявление о непатентованном наименовании, принятое USAN N13/140 (27 ноября 2013 г.). Последовательности цемиплимаб-gwlc приведены в лекарственном вестнике ВОЗ том 32, № 2 (2018), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 119 (CAS № 1801342-60-8). Последовательности достарлимаб-gxly приведены в лекарственном вестнике ВОЗ том 32, № 2 (2018), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 119 (CAS № 2022215-59-2). Последовательности зимберелимаба приведены в лекарственном вестнике ВОЗ том 34, № 2 (2020), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 123 (CAS № 2259860-24-5). Последовательности пенпулимаба приведены в лекарственном вестнике ВОЗ том 34, № 2 (2020), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 123 (CAS № 2350298-92-7). Другие анти-PD-1 антитела, находящиеся на рассмотрении регулирующих органов, также могут найти применение в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, включая без ограничения ретифанлимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 33, № 2 (2019), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 121 (CAS № 2079108-44-2), синтилимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 32, № 2 (2018), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 119, CAS № 2072873-06-2), тислелизумаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 31, № 2 (2017), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 117, CAS № 1858168-59-8), торипалимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 32, № 2 (2018), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 119, CAS № 1924598-82-2), гептанолимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 34, № 2 (2020), Предложенное

международное непатентованное название: Перечень 123, CAS № 2348469-43-0) и серплюлимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 33, № 2 (2019), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 121, CAS № 2231029-82-4). Последовательности антител, на которые приведена ссылка, включены в настоящий документ посредством ссылки.

Что касается анти-PD-L1 антител, последовательности атезолизумаба приведены в патенте США № 8217149 (последовательность варибельного домена легкой цепи представляет собой последовательность 21, а последовательность варибельного домена тяжелой цепи представляет собой последовательность 20 и/или ее вариант, содержащий дополнительный остаток серина (S) между S117 и A118). Последовательности атезолизумаба и дурвалумаба приведены в лекарственном вестнике ВОЗ том 29, № 3 (2015) Рекомендованное международное непатентованное название: Перечень 74. Последовательности авелумаба приведены в лекарственном вестнике ВОЗ том 30, № 1 (2016) Рекомендованное международное непатентованное название: Перечень 75. Последовательности энвафолимаба приведены в лекарственном вестнике ВОЗ том 32, № 4 (2018), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 120 (CAS № 2102192-68-5). Другие анти-PD-L1 антитела, находящиеся на рассмотрении регулирующих органов, также могут найти применение в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, включая без ограничения сугемалимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 33, № 4 (2019), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 122, CAS № 2256084-03-2) и соказолимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 35, № 2 (2021), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 122, CAS № 2305043-30-3), и даже анти-PD-L1 антитела, еще не прошедшие нормативную проверку, такие как косибелимаб (Лекарственный вестник ВОЗ том 33, № 2 (2019), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 121 (CAS № 2216751-26-5). Последовательности антител, на которые приведена ссылка, включены в настоящий документ посредством ссылки.

Упомянутые в настоящем документе белки-мишени, такие как PD-1, как подразумевается, относятся к их человеческим ортологам этих белков (например, huPD-1, NP_005009, GeneID 5133), если не указано иное или не следует из контекста.

«Введение» относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, субъекту с применением любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Предпочтительные пути введения анти-фукозил-GM1 антитела включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения,

например, путем инъекции или инфузии. В контексте настоящего документа фраза «парентеральное введение» означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает без ограничения внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интратекальное, внутрелимфатическое, внутриочаговое, внутрикапсульное, интраорбитальное, внутрисердечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, транстрахеальное, подкожное, субкутикулярное, внутрисуставное, субкапсулярное, субарахноидальное, интраспинальное, эпидуральное и интрастернальное введение и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Альтернативные непарентеральные пути включают местный, эпидермальный путь введения или путь введения через слизистую оболочку, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более длительных периодов времени. Интервалы между дозами, выраженные в «днях», предназначены для представления приблизительно 24-часовых интервалов, но могут немного отличаться из-за трудностей планирования или других задержек в введении.

«Одновременное» введение относится к введению доз двух различных агентов, таких как анти-фукозил-GM1 антитело и анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитело, в одно и то же время или приблизительно в одно и то же время, а не к преднамеренной отсрочке введения одного из агентов. Как таковое, одновременное введение предусматривает одновременное введение, например, когда агенты совместно составлены или смешаны перед введением, а также включает введение двух лекарственных средств с удобным интервалом, как правило, в ходе одного и того же визита в лечебное учреждение. Как правило, одновременное введение проводится в один и тот же день и исключает введение в ходе отдельных визитов в лечебное учреждение в разные дни.

В контексте настоящего изобретения «нежелательное явление» (НЯ) представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, связанные с применением медикаментозного лечения. Медикаментозное лечение может иметь одно или несколько связанных НЯ, и каждое НЯ может иметь одинаковую или разную степень тяжести. Ссылка на способы, способные «изменять нежелательные явления», означает схему лечения, которая снижает частоту и/или тяжесть одного или нескольких НЯ, связанных с использованием другой схемы лечения.

«Антитело» (Ab) должно включать без ограничения гликопротеин иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, или его антигенсвязывающий фрагмент. Каждая H-цепь содержит переменную область тяжелой

цепи (обозначаемую в настоящем документе сокращенно как V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три константных домена C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (обозначаемую в настоящем документе сокращенно как V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один константный домен C_L . Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, расположенные от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, взаимодействующий с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (*например*, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Последовательности тяжелых цепей антитела согласно настоящему изобретению могут содержать С-концевой остаток лизина (K), но этот остаток может быть отсечен во время производства, либо полностью, либо частично, или он может быть удален из генетической конструкции, используемой для продукции антитела, чтобы избежать возможной гетерогенности, возникающей из-за вышеупомянутого отсечения. Обе последовательности тяжелой цепи, представленные в настоящем документе (SEQ ID NO: 3 и 13), не включают С-концевые остатки лизина.

Имуноглобулин может происходить из любого широко известного изоформа, включая без ограничения IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области техники и включают без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. «Изоформ» относится к классу или подклассу Ab (*например*, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи. Термин «антитело» включает, в качестве примера, как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе антитела, моноклональные и поликлональные антитела, химерные и гуманизированные антитела, человеческие или нечеловеческие антитела, полностью синтетические антитела и одноцепочечные антитела. Антитело нечеловеческого происхождения может быть гуманизировано рекомбинантными способами для снижения его иммуногенности у человека.

«Выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит другие антитела, имеющие другие антигенные специфичности (*например*, выделенное антитело, которое специфически связывается с фукозил-GM1, по существу не содержит

другие антитела, которые специфически связываются с антигенами, отличными от фукозил-GM1). Более того, выделенное антитело по существу не содержит другой клеточный материал и/или химические вещества.

Термин «моноклональное антитело» («mAb») относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител одномолекулярного состава, т.е. молекулам антител, первичные последовательности которых по существу идентичны и которые проявляют одинаковую специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Моноклональное антитело является примером выделенного антитела. Моноклональные антитела могут быть получены гибридомными, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

«Человеческое» антитело (HuMAb) относится к антителу, имеющему вариабельные области, в которых как каркасные области, так и области CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела согласно настоящему изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако термин «человеческое антитело» в контексте настоящего изобретения не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, например, мыши, были привиты к человеческим каркасным последовательностям. Термины «человеческие» антитела и «полностью человеческие» антитела используются как синонимы.

«Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты за пределами доменов CDR нечеловеческого антитела заменены соответствующими аминокислотами, происходящими из иммуноглобулинов человека. Согласно одному варианту осуществления гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все аминокислоты за пределами доменов CDR были заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в пределах одной или нескольких областей CDR не изменены. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы, если они не отменяют способность антитела связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное» антитело сохраняет антигенную специфичность, подобную специфичности исходного антитела.

«Ингибитор иммунной контрольной точки» относится к терапевтическому средству, применяемому для лечения рака, которое действует путем блокирования активности белков «контрольной точки», которые вырабатываются некоторыми типами клеток иммунной системы, такими как Т-клетки, и некоторыми раковыми клетками. Эти белки контрольных точек подавляют иммунные реакции, т.е. предотвращают нежелательную иммунную патологию, но их действия могут также препятствовать иммунологическому надзору, который в противном случае мог бы искоренить или уменьшить образование опухолей. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают без ограничения терапевтические антагонистические антитела к PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIGIT, LAG3, TIM3, VISTA и BTLA. Qin *et al.* (2019) *Mol. Cancer* 18:155.

«Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области происходят из одного вида, а константные области происходят из другого вида, например к антителу, в котором переменные области происходят из мышиного антитела, а константные области происходят из человеческого антитела.

«Анти-антиген» антитело относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, анти-фукозил-GM1 антитело специфически связывается с фукозил-GM1.

«Антигенсвязывающая часть» антитела (также называемая «антигенсвязывающий фрагмент») относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с тем же антигеном, с которым связывается антитело.

«Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. Термины «рак», «опухоль» и «новообразование» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

«Субъект» включает любого человека или животное, не относящееся к человеку. Термин «животное, не относящееся к человеку» включает без ограничения позвоночных, таких как нечеловеческие приматы, овцы, собаки, и грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки. Согласно предпочтительным вариантам осуществления субъектом является человек. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического средства представляет собой любое

количество лекарственного средства, которое при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством защищает субъекта от возникновения заболевания или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение ухудшения состояния здоровья или инвалидности вследствие болезни. Способность терапевтического средства способствовать регрессии заболевания можно оценить с помощью различных способов, известных квалифицированному практикующему врачу, например, на субъекте-человеке в ходе клинических испытаний, на животных моделях, предсказывающих эффективность у людей, или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

В качестве примера, «противораковое средство» способствует регрессии рака у субъекта. Согласно предпочтительным вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака вплоть до элиминации рака. «Содействие регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства отдельно или в комбинации с противоопухолевым средством приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению ухудшения состояния здоровья или инвалидности вследствие болезни. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на уровне клеток, органов и/или организма (нежелательные явления), возникающим в результате введения лекарственного средства.

В качестве примера, для лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоракового средства предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли на по меньшей мере приблизительно 20%, более предпочтительно на по меньшей мере приблизительно 40%, еще более предпочтительно на по меньшей мере приблизительно 60% и еще более предпочтительно на по меньшей мере приблизительно 80% относительно субъектов, не получающих лечение. Согласно другим предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение по меньшей мере приблизительно 20 дней, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 40 дней или еще более предпочтительно по меньшей мере

приблизительно 60 дней. Несмотря на эти окончательные измерения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств должна также учитывать «иммунозависимые» модели ответа.

Терапевтически эффективное количество лекарственного средства включает «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противоопухолевым средством субъекту с риском развития рака (например, субъект, имеющий предраковое состояние) или страдающему рецидивом рака, ингибирует развитие или рецидив рака. Согласно предпочтительным вариантам осуществления профилактически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив рака. «Ингибирование» развития или рецидива рака означает либо снижение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или рецидива рака.

Использование альтернативы (например, «или») следует понимать как означающую любую одну, обе или любую комбинацию альтернатив. В контексте настоящего изобретения форму единственного числа следует понимать как относящуюся к «одному или нескольким» из любых перечисленных или пронумерованных компонентов.

Термины «около» или «приблизительно» относятся к значению или составу, которые находятся в допустимом диапазоне ошибок для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, что частично зависит от того, как значение или состав измеряют или определяют, т.е. от ограничений системы измерения. Например, «около» или «приблизительно» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, «около» или «приблизительно» может означать диапазон до 20%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать значение, отличающееся на порядок или до 5-кратного значения. Если в настоящей заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или составы, если не указано иное, значение «около» или «приблизительно» следует рассматривать как находящееся в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или состава.

Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон отношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его доли (например, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано иное. Такие диапазоны дополнительно включают значения границ диапазонов.

Различные аспекты настоящего изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

II. Анти-фукозил-GM1 антитела

Человеческие антитела, которые специфически связываются с фукозил-GM1 с высокой аффинностью, раскрыты в патенте США № 8383118 и WO 2007/067992 (например, человеческие моноклональные антитела 5B1, 5B1a, 7D4, 7E4, 13B8 и 18D5). Каждое из человеческих антител, раскрытых в патенте США № 8383118, как было продемонстрировано, проявляет одно или несколько желаемых функциональных свойств: (1) специфически связывается с фукозил-GM1, (2) связывается с фукозил-GM1 с высокой аффинностью (например, с K_D 1×10^{-7} М или менее), (с) связывается с человеческой клеточной линией мелкоклеточного рака легкого DMS-79 (человеческий SCLC ATCC № CRL-2049), и (d) ингибирует рост опухолевых клеток *in vitro* или *in vivo*. Предпочтительно, антитело связывается с фукозил-GM1 с K_D 5×10^{-8} М или менее, связывается с фукозил-GM1 с K_D 1×10^{-8} М или менее, связывается с фукозил-GM1 с K_D 5×10^{-9} М или менее, или связывается с фукозил-GM1 с K_D от 1×10^{-8} М до 1×10^{-10} М или менее. Стандартные анализы для оценки связывающей способности антител в отношении фукозил-GM1 известны в данной области техники, включая, например, ELISA, Вестерн-блоттинг и RIA. Кинетика связывания (например, аффинность связывания) антител также может быть оценена с помощью стандартных анализов, известных в данной области техники, таких как ELISA, анализ Скэтчарда и анализ Вiasore.

Предпочтительное анти-фукозил-GM1 антитело представляет собой BMS-986012 (также упоминаемое как MDX-1110 или 7E4). Анти-фукозил-GM1 антитела, используемые в раскрытых способах, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с фукозил-GM1 и перекрестно конкурируют за связывание с фукозил-GM1 с BMS-986012 (см., например, патент США № 8383118, WO 2007/067992). Способность антител перекрестно конкурировать за связывание с антигеном указывает на то, что эти антитела связываются с одной и той же областью эпитопа антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этой конкретной областью эпитопа. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, очень подобные свойствам BMS-986012, благодаря их связыванию с той же областью эпитопа фукозил-GM1. Перекрестно конкурирующие антител можно легко идентифицировать на основании их способности перекрестно конкурировать с BMS-986012 в стандартных анализах связывания фукозил-GM1, таких как

анализ Viacore, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

Для введения субъекту-человеку эти антитела предпочтительно представляют собой химерные антитела, или более предпочтительно гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники. Согласно некоторым, но не всем вариантам осуществления анти-фукозил-GM1 антитела, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие фрагменты указанных выше антител. Было убедительно продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают (i) фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , C_L и C_{H1} , (ii) фрагмент $F(ab')_2$, бивалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанные дисульфидным мостиком в шарнирной области, (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов V_H и C_{H1} , и (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча антитела. Анти-фукозил-GM1 антитела (или домены V_H и/или V_L , происходящие из них), подходящие для применения согласно настоящему изобретению, могут быть получены с использованием способов, известных в данной области техники. Согласно другим вариантам осуществления, например, в которых эффекторная функция важна для активности, фрагменты антител могут не подходить для применения в способах согласно настоящему изобретению.

Иллюстративным анти-фукозил-GM1 антителом является BMS-986012, содержащий тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.

Согласно другим вариантам осуществления, антитело имеет CDR тяжелой и легкой цепей или вариабельные области BMS-986012. Соответственно, согласно одному варианту осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 в V_H антитела BMS-986012, имеющей последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 1, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 в V_L антитела BMS-986012, имеющей последовательность, как представлено в SEQ ID NO: 2. Согласно другому варианту осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, содержащие последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 5, 6 и 7, соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, содержащие последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно. Согласно другому варианту осуществления антитело содержит области V_H и V_L ,

содержащие аминокислотные последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, соответственно. Согласно другому варианту осуществления антитело конкурирует за связывание с и/или связывается с тем же эпитопом на фукозил-GM1, что и указанные выше антитела. Согласно другому варианту осуществления антитело имеет по меньшей мере приблизительно 90% идентичности аминокислотной последовательности вариабельной области с указанными выше антителами (например, по меньшей мере приблизительно 90%, 95% или 99% идентичности вариабельной области с SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2).

III. Антагонисты PD-1 и PD-L1 в качестве иммуномодулирующих средств

Подходящие антагонисты PD-1 для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают без ограничения лиганды, антитела (например, моноклональные антитела и биспецифические антитела) и поливалентные агенты. Согласно одному варианту осуществления антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, например, слитый белок Fc, такой как AMP-244. Согласно одному варианту осуществления антагонист PD-1 представляет собой анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитело. См. Twomey & Zhang (2021) *The AAPS Journal* 23:39.

Иллюстративное анти-PD-1 антитело представляет собой OPDIVO[®]/ниволумаб (BMS-936558) или антитело, которое содержит CDR или вариабельные области одного из антител 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 и 4A11, описанных в WO 2006/121168. Последовательности ниволумаба представлены как SEQ ID NO: 11 – 21. Согласно определенным вариантам осуществления анти-PD-1 антитело представляет собой МК-3475 (KEYTRUDA[®]/пембролизумаб/ранее ламбролизумаб), описанное в WO 2012/145493 и заявленное в патентах США № 8354509 и 8900587. Цемплимаб-rwlc, последовательность которого представлена в Лекарственный вестник ВОЗ том 32, № 2 (2018), Предложенное международное непатентованное название: Перечень 119 (CAS № 1801342-60-8), также можно применять. Анти-PD-1 антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом на PD-1, что и одно из этих антител, также можно применять в комбинированных терапиях согласно настоящему изобретению.

Анти-PD-L1 антитела также можно применять согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения. Атезолизумаб и дурвалумаб, последовательности которых приведены в Лекарственный вестник ВОЗ том 29, № 3 (2015) Рекомендованное международное непатентованное название: Перечень 74. Авелумаб, последовательность которого приведена в Лекарственный вестник ВОЗ том 30, № 1 (2016) Рекомендованное международное непатентованное название: Перечень 75, также можно применять. Анти-

PD-L1 антитела, которые конкурируют за связывание и/или связываются с тем же эпитопом, что и любое из этих антител, также можно применять в комбинированных терапиях согласно настоящему изобретению.

Способность антитела перекрестно конкурировать за связывание с антигеном указывает на то, что эти антитела связываются с одной и той же областью эпитопа антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно конкурирующих антител с этой конкретной областью эпитопа. Ожидается, что эти перекрестно конкурирующие антитела будут иметь функциональные свойства, очень подобные свойствам анти-PD-1 и анти-PD-L1 антител, представленных выше, благодаря их связыванию с одной и той же областью эпитопа PD-1 и PD-L1, соответственно. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их способности перекрестно конкурировать с анти-PD-1 и анти-PD-L1 антителами, представленными выше, в стандартных анализах связывания, таких как анализ Viacore, анализы ELISA или проточная цитометрия.

Для введения субъекту-человеку эти антитела предпочтительно представляют собой химерные антитела, или более предпочтительно гуманизированные или человеческие антитела. Такие химерные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники. Согласно некоторым, но не всем вариантам осуществления анти-PD-1 и анти-PD-L1 антитела, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, также включают антигенсвязывающие фрагменты указанных выше антител. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают (i) фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L , V_H , C_L и C_H1 , (ii) фрагмент $F(ab')_2$, бивалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанные дисульфидным мостиком в шарнирной области, (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов V_H и C_H1 , и (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча антитела.

IV. Фармацевтические композиции

Терапевтические средства (например, анти-фукозил-GM1 антитела и/или анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты) согласно настоящему изобретению могут быть составлены в виде композиции, например, фармацевтической композиции, содержащей и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают как индивидуальные антитела, так и совместные составы.

В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия,

антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный государственным регулирующим органом или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, особенно у людей. Термин «носитель» относится к разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу или наполнителю, с которым вводят соединение. Такие фармацевтические носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода, и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло, глицерин, полиэтиленгликоль, рицинолеат и т.п. Вода или водный раствор физиологического раствора и водные растворы декстрозы и глицерина могут быть использованы в качестве носителей, особенно для растворов для инъекций (например, содержащих анти-фукозил-GM1 антитело). Предпочтительно носитель для композиции, содержащей антитело, подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может включать одну или несколько фармацевтически приемлемых солей, антиоксидант, водные и неводные носители и/или адьюванты, таких как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты.

Жидкие композиции для парентерального введения могут быть составлены для введения путем инъекции или непрерывной инфузии. Пути введения путем инъекции или инфузии включают внутривенный, внутривентриальный, внутримышечный, интратекальный и подкожный. Согласно одному варианту осуществления анти-фукозил-GM1 антитело вводят внутривенно.

V. Способы лечения

Настоящее изобретение относится к клиническим способам лечения рака легкого (например, мелкоклеточного рака легкого) у субъекта (например, субъекта-человека), предусматривающим введение субъекту терапевтически эффективного количества анти-фукозил-GM1 антитела и анти-PD1 антитела. Согласно одному варианту осуществления субъект ранее получал начальную противораковую терапию. Согласно другому варианту осуществления рак легкого представляет собой прогрессирующий, метастатический, рецидивирующий и/или рефрактерный рак легкого.

Согласно другому варианту осуществления антитело вводят в качестве терапии первой линии (например, начальное или первое лечение). Согласно другому варианту

осуществления антитело вводят в качестве терапии второй линии (например, после начального или первого лечения, в том числе после рецидива и/или при неэффективности первого лечения).

Согласно определенным конкретным вариантам осуществления антитело вводят согласно по меньшей мере одной из следующих схем введения доз: (а) приблизительно 400 мг антитела каждые 3 недели, и (е) приблизительно 1000 мг антитела каждые 3 недели. Согласно одному варианту осуществления антитело вводят в дозе от 400 до 1000 мг, включительно. Независимо от того, указано это или нет, любой диапазон доз, указанный в настоящем документе, подразумевается включающим, т.е. дозы, указанные как границы диапазонов, включены в указанный диапазон доз. Предпочтительно введение антитела вызывает продолжительный клинический ответ у субъекта. Необязательно введение антитела продолжают до тех пор, пока наблюдается клиническая польза или пока не возникает неуправляемая токсичность или прогрессирование заболевания. Эффективность способов лечения согласно настоящему изобретению можно оценить с использованием любых подходящих средств. Согласно одному варианту осуществления лечение вызывает по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера рака, уменьшения числа метастатических поражений с течением времени, стабилизации заболевания, частичного ответа и полного ответа.

Пациенты, получающие лечение способами согласно настоящему изобретению, предпочтительно испытывают улучшение по меньшей мере одного признака рака. Согласно одному варианту осуществления улучшение измеряется уменьшением количества и/или размера поддающихся измерению опухолевых поражений. Согласно другому варианту осуществления поражения можно измерить на рентгенограммах органов грудной клетки или на пленках КТ или МРТ. Согласно другому варианту осуществления для оценки ответа на терапию можно использовать цитологию или гистологию.

Согласно одному варианту осуществления пациент, получивший лечение, показывает полный ответ (CR), частичный ответ (PR) или стабильное заболевание (SD). Согласно другому варианту осуществления пациент, получивший лечение, показывает уменьшение размера опухоли и/или снижение скорости роста опухоли, т.е. подавление роста опухоли. Согласно другому варианту осуществления нежелательная пролиферация клеток снижается или подавляется. Согласно другому варианту осуществления может происходить одно или несколько из следующего: количество раковых клеток может быть уменьшено, размер опухоли может быть уменьшен, инфильтрация раковых клеток в периферические органы может быть ингибирована, задержана, замедлена или остановлена, метастазирование опухоли может быть замедлено или ингибировано, рост опухоли может быть ингибирован,

рецидив опухоли может быть предотвращен или отсрочен, один или несколько симптомов, связанных с раком, могут быть облегчены до некоторой степени.

VI. Наборы и стандартные лекарственные формы

Настоящее изобретение также относится к наборам, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую анти-фукозил-GM1 антитело (такое как BMS-986012) и анти-PD-1 антитело (такое как BMS-936558), и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в предшествующих способах.

Наборы необязательно могут также включать инструкции, например, содержащие схемы введения, позволяющие практикующему врачу (например, врачу или медсестре) или пациенту вводить содержащуюся в нем композицию пациенту, страдающему раком (например, раком легкого). Набор может также включать шприц.

Необязательно, наборы включают несколько упаковок фармацевтических композиций в виде одной дозы, причем каждая содержит эффективное количество антитела для однократного введения в соответствии со способами, представленными выше. Инструменты или устройства, необходимые для введения фармацевтической (фармацевтических) композиции (композиций), также могут быть включены в наборы. Например, набор может содержать один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих количество антитела.

Следующие примеры являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего раскрытия каким-либо образом, поскольку многие варианты и эквиваленты станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения настоящего раскрытия.

Содержание всех ссылочных источников, записей GenBank, патентов и опубликованных заявок на патент, процитированных в настоящем документе, прямо включено в настоящий документ посредством ссылки.

Пример 1. Комбинированная терапия – анти-фукозил-GM1 антитело и цисплатин

Способ комбинированной терапии согласно настоящему изобретению, включающей анти-фукозил-GM1 антитело и цисплатин, тестировали на модели опухоли DMS-79 SCLC у мышей (N=9 мышей на группу). *Vepler et al. (1989) Oncogene 4:45*, *Pettengill (1980) Cancer 45: 906*, *Pettengill et al. (1980) Exp. Cell Biol. 48:279*. Кратко, клетки DMS79 культивировали в RPMI с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 2 mM L-глутамина, 15 мг/л бикарбоната натрия, 4,5 г/л глюкозы, 10 mM HEPES и 10 мкМ NaPyr перед подкожной имплантацией в

правый бок самцов мышей C.B17 SCID (5 миллионов клеток в 0,1 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) и 0,1 мл желатиновой белковой смеси MATRIGEL® на бок). Когда опухоли достигали среднего или медианного размера 80-155 мм³, оцененного по LxWxH /2 с помощью цифрового штангенциркуля, мышей рандомизировали в группы лечения (N=8 мышей на группу).

Анти-фукозил-GM1 антитело BMS-986012 вводили в дозе 0,3 мг/кг внутрибрюшинно мышам в день 7, 10, 13, 17 и 21 после имплантации, а цисплатин вводили в дозе 3 мг/кг в день 7, 14, 21 и 28. Поскольку фукозил-GM1 является ганглиозидом, а не белком, и у мышей он такой же, как и у людей, не было необходимости использовать «мышиный суррогат» для исследований на мышах. Цисплатин вводили в комбинации с BMS-986012 и изотипическим контрольным антителом в дозе 3 мг/кг в качестве контроля. Дополнительные контроли включали изотипическое контрольное антитело отдельно и контроль-среду. Результаты представлены на фиг. 1. В то время как лечение анти-фукозил-GM1 антителом и лечение цисплатином эффективны в качестве монотерапии для снижения роста опухоли, их комбинация значительно более эффективна – почти полностью останавливает рост опухоли.

Пример 2. Комбинированная терапия – анти-фукозил-GM1 антитело и этопозид

Способ комбинированной терапии согласно настоящему изобретению, включающей анти-фукозил-GM1 антитело и этопозид, тестировали на мышинной модели DMS-79 SCLC у мышей (N=9 мышей на группу), как по существу описано в Примере 1. Анти-фукозил-GM1 антитело BMS-986012 вводили в дозе 3 мг/кг внутрибрюшинно мышам в день 7, 11, 15, 18 и 21 после имплантации, а этопозид вводили в дозе 15 мг/кг внутрибрюшинно в день 7, 9 и 11. Этопозид вводили в комбинации с BMS-986012 и изотипическим контрольным антителом в дозе 3 мг/кг в качестве контроля. Дополнительные контроли включали изотипическое контрольное антитело отдельно и контроль-среду. Результаты представлены на фиг. 2. Хотя лечение анти-фукозил-GM1 антителом и лечение этопозидом в некоторой степени эффективны в качестве монотерапии для снижения роста опухоли, их комбинация более эффективна.

Пример 3. Лечение субъектов-людей анти-фукозил-GM1 антителом и этопозидом или цисплатином

Субъекты-люди получали лечение комбинацией анти-фукозил-GM1 моноклонального антитела BMS-986012 и цисплатина (или карбоплатина) и этопозида в исследовании фазы 1/2 (NCT02815592) для оценки безопасности, по существу, следующим

образом. Пациенты, ранее не получавшие лечение, страдающие мелкоклеточным раком легкого запущенной стадии (ES-SCLC) (n=14), получали внутривенно в день 1 400 мг (n=12) или 1000 мг (n=2) BMS-986012, в комбинации либо с цисплатином 80 мг/м² (часть 1), либо с карбоплатином при площади под кривой (AUC) 5 (часть 2) в день 1, плюс этопозид 100 мг/м² в дни 1, 2 и 3 (обе части) в ходе четырех курсов с продолжительностью 21 день, с последующими 400 мг или 1000 мг монотерапии BMS-986012 согласно Q3W в качестве поддерживающей терапии.

Из четырнадцати пациентов, получавших BMS-986012 в комбинации с платиной/этопозидом, 11 были включены в период монотерапии. Три пациента не продолжили монотерапию в связи с прогрессированием заболевания (n = 2) и развитием острого коронарного синдрома, не связанного с исследуемым лечением (n = 1). Средний возраст пациентов составлял 62 года (диапазон от 49 до 81 года), 79% из них были мужчины. BMS-986012 в комбинации с платиной/этопозидом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений, связанных с лечением (TRAE), были 1-2 степени. Наиболее частым TRAE (все степени, степень ≥ 3) был зуд (86%; 7%). В большинстве случаев зуд купировался антигистаминными препаратами или низкими дозами кортикостероидов. Крапивницу (7%, 7%), нейтропению (7%, 7%), ксероз (7%, 0%), конъюнктивит (7%, 0%), связанный с инфузией ответ (7%, 0%) и головокружение (7%, 0%) также наблюдали. О серьезных TRAE или дозолимитирующей токсичности не сообщали. Никаких заметных различий в профилях безопасности BMS-986012 плюс цисплатин/этопозид (n=7) и BMS-986012 плюс карбоплатин/этопозид (n=7) в этом исследовании не наблюдали, и они были сопоставимы с профилем, наблюдаемым ранее для химиотерапии только платиной/этопозидом, за исключением клинически управляемого зуда.

Пример 4. Лечение субъектов-людей анти-фукозил-GM1 антителом и ниволумабом

Субъекты-люди получали лечение комбинацией анти-фукозил-GM1 моноклонального антитела BMS-986012 и анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаб в исследовании фазы 1/2 (NCT02247349) для оценки безопасности и эффективности, по существу, следующим образом. Пациенты, страдающие рецидивирующим/рефрактерным мелкоклеточным раком легкого (SCLC), которые ранее не получали терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (CPI) (n=29), получали внутривенно согласно Q3W 400 мг (n=21) или 1000 мг (n=8) BMS-986012 и 360 мг ниволумаба, при средней продолжительности наблюдения 18,6 месяцев (диапазон 0,6–41,1 месяца). Средний возраст пациентов составлял 65 лет (диапазон 46–79 лет), 52% мужчин, статус общего состояния по

ECOG составлял 0 (38%) или 1 (62%). Все пациенты были курильщиками в настоящее время (24%) или в прошлом (76%). Больше пациентов были чувствительными к платине (65%), чем резистентными к платине (30%).

Комбинация хорошо переносилась с управляемыми нежелательными явлениями. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением (всех степеней/степени \geq 3), были зуд (93%/21%), утомляемость (28%/0%), сухость кожи (28%/0%) и гипотиреоз (17%/0%). У большинства пациентов зуд со временем уменьшался и купировался антигистаминными препаратами и низкими дозами кортикостероидов. Подтвержденная ORR при применении BMS-986012 плюс ниволумаб составила 38% (CR, n=1 [3%], PR, n=10 [35%]), с 3 дополнительными пациентами (10%) с SD, для общей частоты контроля заболевания 48%. Это сопоставимо с опубликованной ORR 12% и частотой контроля заболевания 29% для монотерапии ниволумабом. Ready *et al.* (2020) *J. Thorac. Oncol.* 15:426 (147 пациентов).

На момент окончания сбора данных mDOR составляла 26,4 месяца (95% CI, 4,4 месяца - NR), 4 пациента продолжали лечение. mPFS составляла 2,1 месяца (95% CI, 1,4 - 9,9 месяца), а mOS составляла 18,7 месяца (95% CI, 8,2 месяца - NR). Различий в ответе между чувствительными к платине и рефрактерными популяциями не было отмечено.

Представленные в настоящем документе результаты позволяют предположить, что BMS-986012 плюс ниволумаб является многообещающей терапевтической комбинацией для лечения пациентов, страдающих рецидивирующим/рефрактерным SCLC, ранее не получавших CPI-терапию, независимо от того, является ли рак чувствительным к платине или рефрактерным. Профиль безопасности был управляемым, и, несмотря на небольшое количество пациентов, ответы были клинически значимыми и длительными.

Пример 5. Комбинированная терапия карбоплатином, этопозидом, анти-фукозил-GM1 антителом и ниволумабом

Пациентов, страдающих SCLC или ES-SCLC, можно лечить по существу следующим образом, и как показано на фиг. 3А. Пациенты получали лечение в течение четырех курсов с продолжительностью 21 день индукционной терапии, предусматривающей введение карбоплатина при AUC 5 мг/мл/мин, этопозиды при 100 мг/м², анти-фукозил-GM1 моноклонального антитела BMS-986012 в дозе 420 мг и анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаб в дозе 360 мг, все внутривенно в день один каждого курса. Этопозид также вводили в той же дозе в дни 2 и 3 каждого курса.

После четырех курсов индукционной терапии, пациенты получали лечение одним или несколькими курсами с продолжительностью 28 дней поддерживающей терапии,

предусматривающей введение BMS-986012 в дозе 560 мг, и анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаб в дозе 480 мг, все внутривенно в день один каждого курса.

Таблица 1. Перечень последовательностей

SEQ ID NO.	Описание
1	Вариабельный домен тяжелой цепи анти-фукозил-GM1 антитела
2	Вариабельный домен легкой цепи анти-фукозил-GM1 антитела
3	Тяжелая цепь анти-фукозил-GM1 антитела
4	Легкая цепь анти-фукозил-GM1 антитела
5	CDRH1 анти-фукозил-GM1 антитела
6	CDRH2 анти-фукозил-GM1 антитела
7	CDRH3 анти-фукозил-GM1 антитела
8	CDRL1 анти-фукозил-GM1 антитела
9	CDRL2 анти-фукозил-GM1 антитела
10	CDRL3 анти-фукозил-GM1 антитела
11	Вариабельный домен тяжелой цепи анти-PD-1 антитела
12	Вариабельный домен легкой цепи анти-PD-1 антитела
13	Тяжелая цепь анти-PD-1 антитела
14	Легкая цепь анти-PD-1 антитела
15	CDRH1 анти-PD-1 антитела
16	CDRH2 анти-PD-1 антитела
17	CDRH3 анти-PD-1 антитела
18	CDRL1 анти-PD-1 антитела
19	CDRL2 анти-PD-1 антитела
20	CDRL3 анти-PD-1 антитела
21	huPD-1 - NP_005009

Последовательности антител в перечне последовательностей включают последовательности зрелых вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, т.е. последовательности, не включающие сигнальные пептиды.

Эквиваленты: специалисты в данной области увидят или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, страдающего мелкоклеточным раком легкого (SCLC), предусматривающий один или несколько курсов индукционной терапии и необязательно один или несколько курсов поддерживающей терапии, где:

a. каждый курс индукционной терапии предусматривает лечение в день один карбоплатином, этопозидом, анти-фукозил-GM1 антителом и анти-PD-1 или анти-PD-L1 антителом, и

b. каждый курс поддерживающей терапии предусматривает лечение в день один анти-фукозил-GM1 антителом и анти-PD-1 антителом.

2. Способ по п. 1, где субъект страдает мелкоклеточным раком легкого запущенной стадии (ES-SCLC).

3. Способ по п. 1 или 2, где каждый курс индукционной терапии имеет продолжительность 21 день (Q3W), и каждый курс поддерживающей терапии имеет продолжительность 28 дней (Q4W).

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где анти-фукозил-GM1 антитело перекрестно конкурирует с BMS-986012 за связывание с фукозил-GM1, и, кроме того, где BMS-986012 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности согласно SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

5. Способ по п. 4, где анти-фукозил-GM1 антитело содержит:

a. тяжелую цепь, содержащую:

i. CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 5,

ii. CDRH2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 6 и

iii. CDRH3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 7,

и

b. легкую цепь, содержащую:

i. CDRL1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 8,

ii. CDRL2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 9 и

iii. CDRL3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 10.

6. Способ по п. 5, где анти-фукозил-GM1 антитело содержит:

a. переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 1, и

b. переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2.

7. Способ по п. 6, где анти-фукозил-GM1 антитело содержит:

- a. тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 3, и
- b. легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 4.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где анти-фукозил-GM1 антитело является нефукозилированным.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитело представляет собой анти-PD-1 антитело, которое перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с человеческим PD-1, и, кроме того, где ниволумаб содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

10. Способ по п. 9, где анти-PD-1 антитело содержит:

a. тяжелую цепь, содержащую:

- i. CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 15,
 - ii. CDRH2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 16 и
 - iii. CDRH3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 17,
- и

b. легкую цепь, содержащую:

- i. CDRL1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 18,
- ii. CDRL2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 19 и
- iii. CDRL3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 20.

11. Способ по п. 10, где анти-PD-1 антитело содержит:

a. переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 11, и

b. переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 12.

12. Способ по п. 11, где анти-PD-1 антитело содержит:

- a. тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 13, и
- b. легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 14.

13. Способ по любому из пп. 7 – 12, где анти-фукозил-GM1 антитело вводят в дозе 420 мг в ходе индукционной терапии.

14. Способ по любому из пп. 7 – 13, где анти-фукозил-GM1 антитело вводят в дозе 560 мг в ходе поддерживающей терапии.

15. Способ по любому из пп. 12 – 14 где анти-PD-1 антитело вводят в дозе 360 мг в ходе индукционной терапии.

16. Способ по любому из пп. 12 – 15 где анти-PD-1 антитело вводят в дозе 480 мг в ходе поддерживающей терапии.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, где этопозид вводят при 100 мг/м².

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно предусматривающий введение этопозиды при 100 мг/м² в дни два и три каждого курса индукционной терапии.

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, где карбоплатин вводят при AUC 5 мг/мл/мин.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, предусматривающий ровно четыре курса индукционной терапии.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, предусматривающий:

a. четыре курса с продолжительностью 21 день индукционной терапии, предусматривающей внутривенное введение в день один каждого курса:

i) карбоплатина при AUC 5 мг/мл/мин,

ii) этопозиды при 100 мг/м²,

iii) BMS-986012 в дозе 420 мг и

iv) ниволумаба в дозе 360 мг,

и

b. введение этопозиды при 100 мг/м² в дни два и три каждого из четырех курсов с продолжительностью 21 день индукционной терапии, и

c. один или несколько курсов с продолжительностью 28 дней поддерживающей терапии, предусматривающей внутривенное введение в день один каждого курса поддерживающей терапии:

i) BMS-986012 в дозе 560 мг и

ii) ниволумаба в дозе 480 мг.

22. Способ лечения субъекта, страдающего мелкоклеточным раком легкого (SCLC), предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективной комбинации:

a. анти-фукозил-GM1 антитела, вводимого в дозе 400 мг или 1000 мг, и

b. иммуномодулирующего средства, выбранного из группы, состоящей из:

i. анти-PD-1 антитела, вводимого в дозе 360 мг или 480 мг, и

ii. анти-PD-L1 антитела, вводимого в дозе 1200 мг.

23. Способ по п. 22, где субъект страдает мелкоклеточным раком легкого запущенной стадии (ES-SCLC).

24. Способ по п. 22 или 23, где иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-1 антитело.

25. Способ по любому из пп. 22 - 24, где анти-фукозил-GM1 антитело перекрестно конкурирует с BMS-986012 за связывание с фукозил-GM1, и, кроме того, где BMS-986012 содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности согласно SEQ ID NO: 1 и 2, соответственно.

26. Способ по п. 25, где анти-фукозил-GM1 антитело содержит:

а. тяжелую цепь, содержащую:

i. CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 5,

ii. CDRH2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 6 и

iii. CDRH3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 7,

и

б. легкую цепь, содержащую:

i. CDRL1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 8,

ii. CDRL2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 9 и

iii. CDRL3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 10.

27. Способ по п. 26, где анти-фукозил-GM1 антитело содержит:

а. переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 1, и

б. переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 2.

28. Способ по п. 27, где анти-фукозил-GM1 антитело содержит:

а. тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 3, и

б. легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 4.

29. Способ по любому из пп. 22 – 28, где анти-фукозил-GM1 антитело является нефукозилированным.

30. Способ по любому из пп. 22 – 29, где иммуномодулирующее средство представляет собой анти-PD-1 антитело, которое перекрестно конкурирует с ниволумабом за связывание с человеческим PD-1, и, кроме того, где ниволумаб содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие последовательности, как представлено в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

31. Способ по п. 30, где анти-PD-1 антитело содержит:

а. тяжелую цепь, содержащую:

i. CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 15,

ii. CDRH2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 16 и

iii. CDRH3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 17,

и

b. легкую цепь, содержащую:

- i. CDRL1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 18,
- ii. CDRL2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 19 и
- iii. CDRL3, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 20.

32. Способ по п. 31, где анти-PD-1 антитело содержит:

a. переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 11, и

b. переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 12.

33. Способ по п. 32, где анти-PD-1 антитело содержит:

- a. тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 13, и
- b. легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 14.

34. Способ по любому из пп. 28 – 33, где анти-фукозил-GM1 антитело вводят в дозе 400 мг.

35. Способ по любому из пп. 28 – 33, где анти-фукозил-GM1 антитело вводят в дозе 1000 мг.

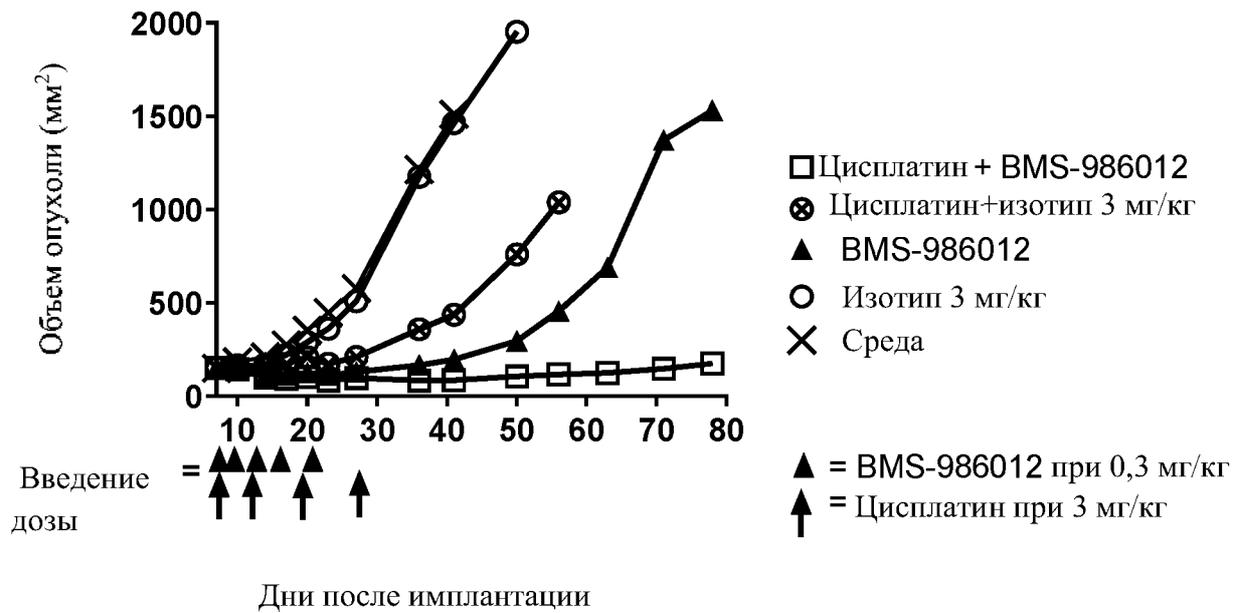
36. Способ по любому из пп. 33 – 35, где анти-PD-1 антитело вводят в дозе 360 мг согласно Q3W.

37. Способ по любому из пп. 33 – 35, где анти-PD-1 антитело вводят в дозе 480 мг согласно Q4W.

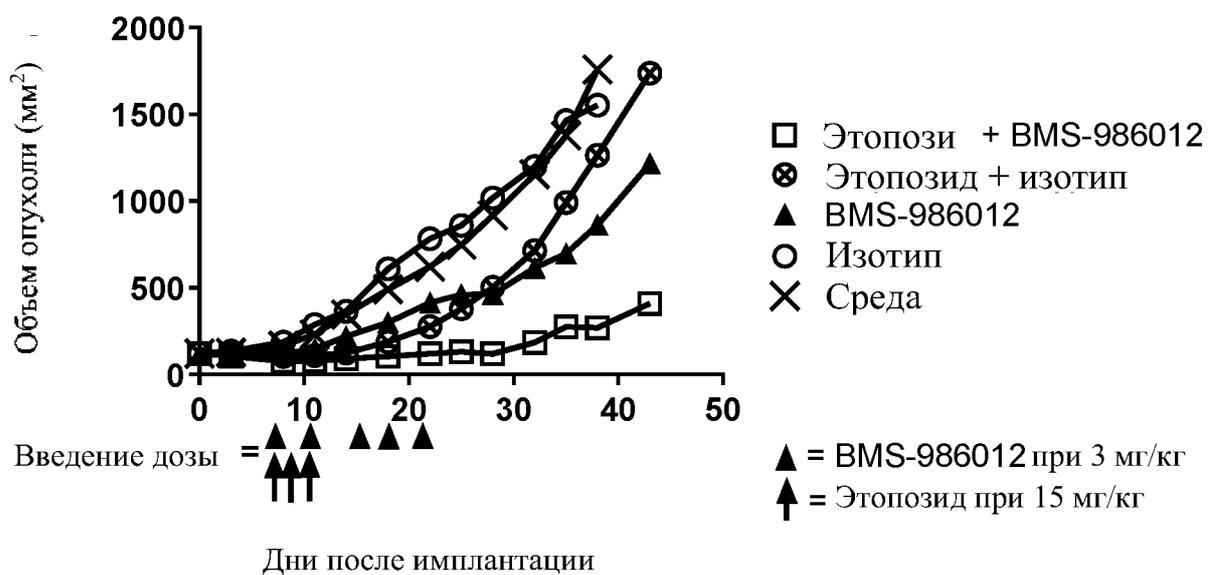
38. Способ по любому из пп. 22 – 37, где анти-фукозил-GM1 антитело и анти-PD-1 антитело оба вводят в один и тот же день согласно Q3W или Q4W.

39. Способ по п. 38, где анти-фукозил-GM1 антитело и анти-PD-1 антитело оба вводят в один и тот же день согласно Q4W.

40. Способ по п. 39, где анти-фукозил-GM1 антитело представляет собой BMS-986012, и анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, и, кроме того, где BMS-986012 вводят в дозе 400 или 1000 мг, и ниволумаб вводят в дозе 480 мг, и оба вводят в один и тот же день согласно Q4W.



Фиг. 1



Фиг. 2

Группа А:

- ◆ Индукционная терапия (3-х недельный курс – 21 день): курсы 1-4:
 - Карбоплатин, день 1: площадь под кривой (AUC) 5 мг/мл/мин внутривенно
 - Этопозид, дни 1, 2, 3: 100 мг/м² внутривенно
 - BMS-986012, день 1: 420 мг внутривенно
 - Ниволумаб, день 1: 360 мг внутривенно
- ◆ Поддерживающая терапия (4-х недельный курс – 28 дней): курс 5 и далее:
 - BMS-986012, день 1: 560 мг внутривенно
 - Ниволумаб, день 1: 480 мг внутривенно

Группа В:

- ◆ Индукционная терапия (3-х недельный курс – 21 день): курсы 1-4:
 - Карбоплатин, день 1: AUC 5 мг/мл/мин внутривенно
 - Этопозид, дни 1, 2, 3: 100 мг/м² внутривенно
 - Ниволумаб, день 1: 360 мг внутривенно
- ◆ Поддерживающая терапия (4-х недельный курс – 28 дней): курс 5 и далее:
 - Ниволумаб, день 1: 480 мг внутривенно

Фиг. 3А

Процедура курса исследования	Курс 1 и 2 (N=21 дня)				Курс 3 и 4 (N=21 дня)	Курс 5 и далее (N=28 дней)	ЕОТ ^а	Примечания
	День 1 (± 3 дня)	День 2 (± 3 дня)	День 8 (± 3 дня)	День 15 (± 3 дня)	День 1 (± 3 дня)	День 1 (± 3 дня)		
Карбоплатин Введение	X				X			
Этопозид Введение	Дни 1, 2 и 3				Дни 1, 2 и 3			
Ниволумаб Введение	X				X	X		
BMS-986012 Введение	X				X	X		Если относится к группе лечения А

Сокращения: НЯ-нежелательное явление, КТ-компьютерная томография, Д-день, ЕОТ-конец лечения, МРТ-магнитно-резонансная томография, РК-фармакокинетика, WOCBP-женщины с детородной функцией

Фиг. 3В