

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391202** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.05.31

(22) Дата подачи заявки
2018.05.30

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

(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КОМБИНАЦИЮ АНТИ-LAG-3 АНТИТЕЛА, ИНГИБИТОРА СИГНАЛЬНОГО ПУТИ PD-1 И ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА**

(31) **62/512,618; 62/513,812**

(32) **2017.05.30; 2017.06.01**

(33) **US**

(62) **201992287; 2018.05.30**

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

(72) Изобретатель:
**Корман Алан Дж., Лонгберг Нилс,
Селби Марк Дж., Джэксон Джеффри
(US)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам клинического лечения злокачественных опухолей (например, солидных опухолей поздней стадии) с использованием комбинации анти-LAG-3-антитела, анти-PD-1-антитела и иммунотерапевтического средства.

A1

202391202

202391202

A1

КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КОМБИНАЦИЮ АНТИ-LAG-3 АНТИТЕЛА, ИНГИБИТОРА СИГНАЛЬНОГО ПУТИ PD- 1 И ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке США № 62/512618, поданной 30 мая 2017 года, и 62/513,812, поданной 1 июня 2017 года, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли (например, запущенных солидных опухолей) фармацевтической композицией, содержащей комбинацию анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтического средства.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Раковые заболевания человека сопровождаются многочисленными генетическими и эпигенетическими изменениями, генерирующими неоантигены, потенциально распознаваемые иммунной системой (Sjoblom *et al.*, *Science* 314 (5797): 268-274 (2006)). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т и В-лимфоцитов, обладает мощным противораковым потенциалом, позволяющим реагировать на различные опухолевые антигены с широкими возможностями и исключительной специфичностью. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное использование всех данных особенностей адаптивной иммунной системы могло бы сделать бы иммунотерапию уникальной среди всех способов лечения раковых заболеваний.

[0004] До недавнего времени противораковая иммунотерапия концентрировала значительные усилия на подходах, которые улучшают противоопухолевые иммунные ответы путем адаптивного переноса активированных эффекторных клеток, иммунизации против соответствующих антигенов или предоставления

неспецифических иммуностимулирующих средств, таких как цитокины. Однако, в последнее десятилетие интенсивные усилия по разработке специфичных ингибиторов контрольных точек иммунного ответа начали обеспечивать новые иммунотерапевтические подходы для лечения раковых заболеваний, включая разработку антитела (антитело), ипилимумаба (YERVOY®), которое связывается с CTLA-4 и ингибирует его, для лечения пациентов с прогрессирующей меланомой (Hodi *et al.*, *N Engl. J Med* 363: 711-723 (2010)) и разработку антител, таких как ниволумаб и пембролизумаб (ранее ламбролизумаб; Заявление Совета USAN (2013)), которые специфически связываются с рецептором белка запрограммированной смерти-1 (Programmed Death-1 (PD-1)) и блокируют ингибирующий сигнальный путь PD-1/PD-1 лиганд (Topalian *et al.*, *N Engl J Med* 366:2443-54 (2012a); Topalian *et al.*, *Curr Opin Immunol* 24:207-12 (2012b); Topalian *et al.*, *J Clin Oncol* 32(10):1020-30 (2014); Hamid *et al.*, *N Engl J Med* 369:134-144 (2013); Hamid and Carvajal, *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61 (2013); и McDermott and Atkins, *Cancer Med* 2(5):662-73 (2013)).

[0005] Однако, иммунная толерантность, наблюдаемая в условиях развития опухоли и рецидива опухоли, по-видимому, опосредуется коэкспрессией различных Т-клеточных негативных регуляторных рецепторов, а не только LAG-3. Данные, полученные на моделях хронических вирусных инфекций (Blackburn *et al.*, *Nat. Immunol.* 10: 29-37 (2009), Grosso *et al.*, *J. Clin. Invest.* 117: 3383-3392 (2007) и Lyford-Pike *et al.*, *Cancer Res.* 73 (6): 1733-41 (2013)), нокаутных мышцах (Woo *et al.*, *Cancer Res.* 72: 917-927 (2012); Okazaki *et al.*, *J. Exp Med.* 208: 395-407 (2011) и Bettini *et al.*, *J. Immunol.* 187: 3493-3498 (2011)), моделях рецидива опухоли (Goding *et al.*, *J. Immunol.* 190 (9): 4899-4909 (2013)) и, в более ограниченной степени, больных раком пациентах (Matsuzaki *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 107: 7875-7880 (2010), и Gandhi MK *et al.*, *Blood.* 108: 2280-2289 (2006)) поддерживают модель, в которой Т-клетки, которые непрерывно подвергаются воздействию антигена, постепенно инактивируются через процесс, называемый "истощением." Истощенные Т-клетки характеризуются экспрессией Т-клеточных негативных регуляторных рецепторов, преимущественно, CTLA-4, PD-1 и LAG-3, действие которых заключается в ограничении способности клеток размножаться, вырабатывать цитокины и убивать клетки-мишени и/или в повышении активности

Treg. Соответственно, комбинированная терапия, включающая анти-PD-1-антитело и анти-LAG-3-антитело, дала многообещающие результаты при некоторых типах раковых заболеваний. (Публикация США № 2016/0222116 A1).

- [0006] Ген-3 активации лимфоцитов (Lymphocyte activation gene-3, LAG-3; CD223) представляет собой трансмембранный белок типа I, который экспрессируется на клеточной поверхности активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и подмножеств NK- и дендритных клеток (Triebel *et al.*, *J. Exp. Med.* 171: 1393-1405 (1990); Workman *et al.*, *J. Immunol.* 182 (4): 1885-91 (2009)). LAG-3 тесно связан с CD4, который является корцептором для активации хелперных Т-клеток. Обе молекулы имеют 4 внеклеточных Ig-подобных домена, и для их функциональной активности необходимо связывание с их лигандом, главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II. В отличие от CD4, LAG-3 экспрессируется только на клеточной поверхности активированных Т-клеток, и его высвобождение от клеточной поверхности прекращает передачу сигналов с помощью LAG-3. LAG-3 также может быть найден в виде растворимого белка, но он не связывается с МНС класса II, и его функция неизвестна.
- [0007] Сообщалось, что LAG-3 играет важную роль в стимулировании активности регуляторных Т-клеток (regulatory T cell (Treg)) и в негативной регуляции активации и пролиферации Т-клеток (Workman *et al.*, *J. Immunol.* 174: 688-695 (2005)). Как природные, так и индуцированные Treg экспрессируют увеличенное количество LAG-3, которое необходимо для их максимальной супрессивной функции (Camisaschi *et al.*, *J. Immunol.* 184: 6545-6551 (2010) и Huang *et al.*, *Immunity.* 21: 503-513 (2004)). Более того, эктопическая экспрессия LAG-3 на CD4⁺ эффекторных Т-клетках снижает их способность к пролиферации и обеспечивает их регуляторную активность относительно посторонних Т-клеток (Huang *et al.*, *Immunity.* 21: 503-513 (2004)). Недавние исследования также показали, что высокий уровень экспрессии LAG-3 на истощенных CD8⁺ Т-клетках, специфичных к вирусу лимфоцитарного хореоменингита (lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)), способствует их переходу в толерантное состояние и ограничивает опосредованные CD8⁺ Т-клетками противоопухолевые ответы (Blackburn *et al.*, *Nat. Immunol.* 10: 29-37 (2009) и Grosso *et al.*, *J. Clin. Invest.* 117: 3383-3392 (2007)). По сути, LAG-3 поддерживал толерантность к собственным и опухолевым антигенам с помощью

прямого воздействия на CD8+ Т-клетки в 2-х мышинных моделях (Grosso *et al.*, *J. Clin. Invest.* 117: 3383-3392 (2007)).

[0008] Белок запрограммированной смерти-1 (Programmed Cell Death 1 (PD-1)) представляет собой сигнальный рецептор клеточной поверхности, который играет важную роль в регуляции активации и толерантности Т-клеток (Keir *et al.*, *Annu Rev Immunol.* 26: 677-704 (2008)). PD-1 является трансмембранным белком типа I и, вместе с BTLA, CTLA-4, ICOS и CD28, составляет семейство CD28 Т-клеточных костимуляторных рецепторов. PD-1 экспрессируется, главным образом, на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках (Dong *et al.*, *Nat Med.* 5: 1365-1369 (1999)). Он также экспрессируется на естественных киллерах-клетках (natural killer (NK)) (Terme *et al.*, *Cancer Res* 71: 5393-5399 (2011)). Связывание PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, приводит к фосфорилированию остатка тирозина в проксимальном внутриклеточном иммунорецепторном тирозиновом ингибирующем домене с последующим привлечением фосфатазы SHP-2, что, в определенных условиях, приводит к понижающей регуляции активации Т-клеток. Одна важная роль PD-1 заключается в способности ограничивать активность Т-клеток в периферических тканях во время воспалительного ответа на инфекцию, тем самым ограничивая развитие аутоиммунитета (Pardoll *Nat Rev Cancer* 12: 252-264 (2012)). Свидетельство такой негативной регулирующей роли исходит от установленного факта, что у PD-1-дефицитных мышей развиваются, наряду с кардиомиопатией, подобные волчанке аутоиммунные заболевания, включающие артрит и нефрит (Nishimura H, *et al.*, *Immunity*, 1999; 11: 141-151; и Nishimura H. *et al.*, *Science*, 2001; 291: 319-322). При наличии опухоли следствием этого является развитие иммунного сопротивления внутри микроокружения опухоли. PD-1 экспрессируется в большом количестве на опухоль-инфильтрующих лимфоцитах, и его лиганды активируются на клеточной поверхности многих различных опухолей (Dong H, *et al.*, *Nat Med* 2002; 8: 793-800). На нескольких мышинных моделях рака было показано, что связывание лиганда с PD-1 приводит к "уклонению" от иммунного ответа. Кроме того, блокада данного взаимодействия приводит к противоопухолевой активности (Topalian SL, *et al. NEJM* 2012; 366 (26): 2443-2454; Hamid O, *et al.*, *NEJM* 2013; 369: 134-144). Более того, было показано, что ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует мощную

противоопухолевую активность в доклинических моделях (патенты США №№8,008,449 и 7,943,743).

[0009] Пациенты с некоторыми злокачественными опухолями (например, метастатическими или рефрактерными солидными опухолями) имеют очень плохой прогноз (Rosenberg S A, *et al.*, Cancer immunotherapy in Cancer: Principles & Practice of Oncology (Eds DeVita V T, Lawrence T S and Rosenberg S A) 2011; 332-344 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Pa.)). Несмотря на успехи в мультимодальной терапии, увеличение общей выживаемости в данной группе пациентов отмечалось только в ограниченном числе случаев. Соответственно, задачей настоящего изобретения является обеспечение улучшенных способов (например, композиции, содержащей комбинацию анти-PD-1-антитела, анти-LAG-3-антитела и иммунотерапевтического средства) лечения субъектов с такими опухолями (например, рефрактерными солидными опухолями поздней стадии).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, пораженного злокачественной опухолью, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества (a) ингибитора LAG-3, (b) ингибитора сигнального пути PD-1; и (c) иммунотерапевтического средства, в комбинации.

[0011] В определенных вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой анти-LAG-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-LAG-3-антитело представляет собой биспецифичное антитело. В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (a) определяющую комплементарность область (complementarity determining region (CDR)) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи,

содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-LAG-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 5, соответственно. В одном варианте осуществления анти-LAG-3-антитело представляет собой BMS 986016, MK-4280 (28G-10), REGN3767, GSK2831781, IMP731 (H5L7BW), BAP050, IMP-701 (LAG-5250), IMP321, TSR-033, LAG525, BI 754111 или FS-118.

[0012] В определенных вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3. В одном варианте осуществления растворимый полипептид LAG-3 представляет собой слитый полипептид. В другом варианте осуществления растворимый полипептид LAG-3 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3. В некоторых вариантах осуществления лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления растворимый полипептид LAG-3 дополнительно содержит домен Fc.

[0013] В одном варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA; MK-3475), пидилизумаб (CT-011), ниволумаб (OPDIVO; BMS-936558), PDR001, MEDI0680 (AMP-514), TSR-042, REGN2810, JS001, AMP-224 (GSK-2661380), PF-06801591, BGB-A317, BI 754091 или SHR-1210.

[0014] В одном варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой анти-PD-L1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой атезолизумаб (TECENTRIQ; RG7446; MPDL3280A; RO5541267), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559, авелумаб (бавенсио), LY3300054, CX-072 (Proclaim-CX-072), FAZ053, KN035 или MDX-1105.

- [0015] В одном варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой низкомолекулярное лекарственное средство. В определенных вариантах осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой CA-170. В другом варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой клеточную терапию. В одном варианте осуществления клеточная терапия представляет собой MiHA-загруженную вакцину на основе дендритных клеток с заблокированными PD-L1/L2. В других вариантах осуществления клеточная терапия представляет собой экспрессирующий антитело к белку запрограммированной гибели клеток 1 плюрипотентный Т-лимфоцит-киллер, аутологичный модифицированный Т-лимфоцит, экспрессирующий химерный, нацеленный на PD-1 рецептор-переключатель, или нокаутный по гену PD-1 аутологичный Т-лимфоцит.
- [0016] В одном варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой анти-PD-L2-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В другом варианте осуществления анти-PD-L2-антитело представляет собой rHIgM12B7.
- [0017] В одном варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой растворимый полипептид PD-1. В определенных вариантах осуществления растворимый полипептид PD-1 представляет собой слитый полипептид. В некоторых вариантах осуществления растворимый полипептид PD-1 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-1. В других вариантах осуществления растворимый полипептид PD-1 содержит лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-1. В одном варианте осуществления лиганд-связывающий фрагмент внеклеточного домена PD-1 содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 29. В другом варианте осуществления растворимый полипептид PD-1 дополнительно содержит домен Fc.
- [0018] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности

4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20, модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, модулятор активности STING, модулятор активности GARP, модулятор активности A2aR, модулятор активности CEACAM1, модулятор активности SEA, модулятор активности CD47, модулятор активности PVRIG, модулятор активности TDO, модулятор активности VISTA, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, член семейства факторов некроза опухолей (TNF) или иммуностимулирующий олигонуклеотид.

[0019] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CTLA-4, антагонист CD80, антагонист CD86, антагонист Tim-3, антагонист TIGIT, антагонист CD20, антагонист CD96, антагонист IDO1, антагонист STING, антагонист GARP, антагонист CD40, антагонист A2aR, антагонист CEACAM1 (CD66a), антагонист SEA, антагонист CD47, антагонист PVRIG, антагонист TDO, антагонист VISTA или антагонист KIR.

[0020] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CTLA-4. В определенных вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой анти-CTLA-4-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-CTLA-4-антитело представляет собой ипилимумаб (YERVOY), тремелидумаб (тицилимумаб; CP-675,206), AGEN-1884 или ATOR-1015.

[0021] В одном варианте осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой растворимый полипептид CTLA-4. В одном варианте осуществления растворимый полипептид CTLA-4 представляет собой абатацепт (Orencia), белатацепт (Nulojix), RG2077 или RG-1046. В другом варианте осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой клеточную терапию. В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой вакцину на основе анти-CTLA4-mAb РНК/GITRL РНК-трансфицированных аутологических дендритных клеток или

вакцину на основе анти-CTLA-4-mAb РНК-трансфицированных аутологичных дендритных клеток.

- [0022]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист KIR. В определенных вариантах осуществления антагонист KIR представляет собой анти-KIR-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-KIR-антитело представляет собой лирилумаб (1-7F9, BMS-986015, IPH 2101) или IPH4102.
- [0023]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист TIGIT. В одном варианте осуществления антагонист TIGIT представляет собой анти-TIGIT-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления анти-TIGIT-антитело представляет собой BMS-986207, AB 154, COM902 (CGEN-15137) или OMP-313M32.
- [0024]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист Tim-3. В определенных вариантах осуществления антагонист Tim-3 представляет собой анти-Tim-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-Tim-3-антитело представляет собой TSR-022 или LY3321367.
- [0025]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист IDO1. В другом варианте осуществления антагонист IDO1 представляет собой индоксимод (NLG8189; 1-метил-D-TRP), эпикадостат (INCB-024360, INCB-24360), КНК2455, PF-06840003, навоксимод (RG6078, GDC-0919, NLG919) -986205 (F001287) или производные пирролидин-2,5-диона.
- [0026]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист STING. В некоторых вариантах осуществления антагонист STING представляет собой 2'- или 3'-монофторзамещенные циклические динуклеотиды; 2'3'-дифторзамещенные со смешанной связью 2',5' – 3',5'-циклические динуклеотиды; 2'-фторзамещенные, бис-3',5'-циклические динуклеотиды; 2',2''-diF-Rp,Rp, бис-3',5'-циклические динуклеотиды; или фторированные циклические динуклеотиды.

- [0027] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD20. В некоторых вариантах осуществления антагонист CD20 представляет собой анти-CD20-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-CD20-антитело представляет собой ритуксимаб (RITUXAN; IDEC-102; IDEC-C2B8), ABP 798, офатумумаб или обинутузумаб.
- [0028] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD80. В определенных вариантах осуществления антагонист CD80 представляет собой анти-CD80-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-CD80-антитело представляет собой галиксимаб или AV 1142742.
- [0029] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист GARP. В некоторых вариантах осуществления антагонист GARP представляет собой анти-GARP-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления анти-GARP-антитело представляет собой ARGX-115.
- [0030] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD40. В определенных вариантах осуществления антагонист CD40 представляет собой анти-CD40-антитело к его антигенсвязывающему фрагменту. В некоторых вариантах осуществления анти-CD40-антитело представляет собой BMS3h-56, люкатумумаб (HCD122 и CHIR-12.12), CHIR-5.9 или дацетузумаб (huS2C6, PRO 64553, RG 3636, SGN 14, SGN-40). В другом варианте осуществления антагонист CD40 представляет собой растворимый лиганд CD40 (CD40-L). В одном варианте осуществления растворимый лиганд CD40 представляет собой слитый полипептид. В одном варианте осуществления растворимый лиганд CD40 представляет собой CD40-L/FC2 или мономерный CD40-L.
- [0031] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист A2aR. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой небольшую молекулу. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой CPI-444, PBF-509, истрадефиллин (KW-6002), преладенант (SCH420814), тозаданант (SYN115),

випаденант (BIB014), HTL-1071, ST1535, SCH41221648, SCH44121648, SCH44 ZM241385 или AZD4635.

- [0032]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CEACAM1. В некоторых вариантах осуществления антагонист CEACAM1 представляет собой анти-CEACAM1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-CEACAM1-антитело представляет собой CM-24 (МК-6018).
- [0033]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CEA. В одном варианте осуществления антагонист CEA представляет собой анти-CEA-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-CEA-антитело представляет собой цергутузумаб, амуналейкин (RG7813, RO-6895882) или RG7802 (RO6958688).
- [0034]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD47. В некоторых вариантах осуществления антагонист CD47 представляет собой анти-CD47 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, анти-CD47 антитело представляет собой HuF9-G4, CC-90002, TTI-621, ALX148, NI-1701, NI-1801, SRF231 или Effi-DEM.
- [0035]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист PVRIG. В некоторых вариантах осуществления антагонист PVRIG представляет собой анти-PVRIG-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-PVRIG-антитело представляет собой COM701 (CGEN-15029).
- [0036]** В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист TDO. В одном варианте осуществления антагонист TDO представляет собой производное 4-(индол-3-ил)пиразола, производное 3-замещенного индола или производное 3-(индол-3-ил)пиридина. В другом варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой двойной антагонист IDO и TDO. В одном варианте осуществления двойной антагонист IDO и TDO представляет собой небольшую молекулу.

- [0037] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист VISTA. В некоторых вариантах осуществления антагонист VISTA представляет собой CA-170 или JNJ-61610588.
- [0038] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа. В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист CD28, агонист 4-1BB, агонист OX40, агонист CD27, агонист CD80, агонист CD86, агонист CD40, агонист ICOS, агонист CD70 или агонист GITR.
- [0039] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой анти-OX40-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-OX40-антитело представляет собой таволиксизумаб (MEDI-0562), погализумаб (MOXR0916, RG7888), GSK3174998, ATOR-1015, MEDI-6383, MEDI-6469, BMS 986178, PF-04518600 или RG7888 (RX7888). В другом варианте осуществления агонист OX40 представляет собой клеточную терапию. В определенных вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой клетку GINAKIT (iC9-GD2-CD28-OX40-экспрессирующие Т-лимфоциты).
- [0040] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой анти-CD40-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-CD40-антитело представляет собой ADC-1013 (JNJ-64457107), RG7876 (RO-7009789), NuCD40-M2, APX005M (EPI-0050) или Chi Lob 7/4. В другом варианте осуществления агонист CD40 представляет собой растворимый лиганд CD40 (CD40-L). В одном варианте осуществления растворимый лиганд CD40 представляет собой слитый полипептид. В определенных вариантах осуществления растворимый лиганд CD40 представляет собой тримерный CD40-L (AVREND®).
- [0041] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист GITR. В определенных вариантах осуществления агонист GITR представляет собой анти-GITR-антитело

или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-GITR-антитело представляет собой BMS-986156, TRX518, GWN323, INCAGN01876 или MEDI1873. В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой растворимый лиганд GITR (GITRL). В некоторых вариантах осуществления растворимый лиганд GITR представляет собой слитый полипептид. В другом варианте осуществления агонист GITR представляет собой клеточную терапию. В одном варианте осуществления клеточная терапия представляет собой вакцину на основе анти-CTLA4-mAb РНК/GITRL РНК-трансфицированных аутологичных дендритных клеток или вакцину на основе GITRL РНК-трансфицированных аутологичных дендритных клеток.

[0042] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист 4-1BB. В некоторых вариантах осуществления агонист 4-1BB представляет собой анти-4-1BB-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-4-1BB-антитело представляет собой урелумаб или PF-05082566.

[0043] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист CD80 или агонист CD86. В некоторых вариантах осуществления агонист CD80 или агонист CD86 представляет собой растворимый лиганд CD80 или CD86 (CTLA-4). В определенных вариантах осуществления растворимый лиганд CD80 или CD86 представляет собой слитый полипептид. В одном варианте осуществления изобретения лиганд CD80 или CD86 представляет собой CTLA4-Ig (CTLA4-IgG4m, RG2077 или RG1046) или абатацепт (ORENCIA, BMS-188667). В других вариантах осуществления агонист CD80 или агонист CD86 представляет собой клеточную терапию. В одном варианте осуществления клеточная терапия представляет собой MGN1601 (аллогенная вакцина против почечно-клеточного рака).

[0044] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой анти-CD28-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления анти-CD28-антитело представляет собой TGN1412.

[0045] В одном варианте осуществления агонист CD28 представляет собой клеточную терапию. В определенных вариантах осуществления клеточная терапия представляет собой JCAR015 (анти-CD19-CD28-zeta модифицированный CAR CD3+ Т-лимфоцит); CD28CAR/CD137CAR-экспрессирующий Т-лимфоцит; аллогенные CD4+ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанные с микрочастицами анти-CD3/анти-CD28; анти-CD19/CD28/CD3zeta CAR трансдуцированные гаммаретровирусным вектором аутологичные Т-лимфоциты KTE-C19; анти-CEA IgCD28TCR-трансдуцированные аутологичные Т-лимфоциты; анти-EGFRvIII CAR-трансдуцированные аллогенные Т-лимфоциты; аутологичные CD123CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-экспрессирующие Т-лимфоциты; аутологичные CD171-специфичные CAR-CD28 zeta-4-1-BB-EGFRt-экспрессирующие Т-лимфоциты; аутологичные CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-экспрессирующие Тсм-обогащенные Т-клетки; аутологичные модифицированные Т-лимфоциты с химерным, нацеленным на PD-1 рецептором-переключателем (химера с CD28); CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-экспрессирующие Тсм-обогащенные Т-лимфоциты; CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-экспрессирующие Тn/mem-обогащенные Т-лимфоциты; CD19CAR-CD28zeta-4-1BB-экспрессирующие аллогенные Т-лимфоциты; CD19CAR-CD3zeta-4-1BB-CD28-экспрессирующие аутологичные Т-лимфоциты; CD28CAR/CD137CAR-экспрессирующие Т-лимфоциты; CD3/CD28-костимулированные, праймированные вакциной аутологичные Т-лимфоциты; или iC9-GD2-CD28-OX40-экспрессирующие Т-лимфоциты.

[0046] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой анти-CD27-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-CD27-антитело представляет собой варлилумаб (CDX-1127).

[0047] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист CD70. В некоторых вариантах осуществления агонист CD70 представляет собой анти-CD70-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-CD70-антитело представляет собой ARGX-110.

- [0048] В одном варианте осуществления энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой анти-ICOS-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-ICOS-антитело представляет собой BMS986226, MEDI-570, GSK3359609 или JTX-2011. В других вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой растворимый лиганд ICOS. В некоторых вариантах осуществления растворимый лиганд ICOS представляет собой слитый полипептид. В одном варианте осуществления растворимый лиганд ICOS представляет собой AMG 750.
- [0049] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой анти-CD73-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления анти-CD73-антитело представляет собой MEDI9447.
- [0050] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой агонист TLR9. В одном варианте осуществления агонист TLR9 представляет собой агатолимод натрия.
- [0051] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой цитокин. В определенных вариантах осуществления цитокин представляет собой хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин или член семейства факторов некроза опухолей. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой IL-2, IL-15 или интерферон-гамма.
- [0052] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой антагонист TGF- β . В некоторых вариантах осуществления антагонист TGF- β представляет собой фрезолимумаб (GC-1008); NIS793; IMC-TR1 (LY3022859); ISTH0036; трабедерсен (AP 12009); рекомбинантный трансформирующий фактор роста-бета-2; аутологичные HPV-16/18 E6/E7-специфичные TGF-бета-устойчивые Т-лимфоциты; или TGF-бета-устойчивые LMP-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты.
- [0053] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой антагонист iNOS. В некоторых вариантах осуществления антагонистом iNOS является N-ацетилцистеин (NAC), аминогуанидин, метиловый эфир L-нитроаргинина или S,S-1,4-фенилен-бис(1,2-этандиил)бис-изотиомочевина).

- [0054] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой антагонист SHP-1.
- [0055] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой антагонист CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor; рецептор колониестимулирующего фактора 1). В определенных вариантах осуществления антагонист CSF1R представляет собой антитело к CSF1R или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления анти-CSF1R-антитело представляет собой эмактузумаб.
- [0056] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой агонист члена семейства TNF. В некоторых вариантах осуществления агонистом члена семейства TNF является ATOX 1016, ABBV-621 или адалимумаб.
- [0057] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой альдеслейкин, тоцилизумаб или MEDI5083.
- [0058] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой агонист CD160 (NK1). В некоторых вариантах осуществления агонист CD160 (NK1) представляет собой анти-CD160-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В одном варианте осуществления анти-CD160-антитело представляет собой BY55.
- [0059] В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство приготовлены для внутривенного введения. В определенных вариантах осуществления ингибитор LAG-3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство приготовлены вместе. В другом варианте осуществления ингибитор LAG-3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство приготовлены в отдельности.
- [0060] В одном варианте осуществления злокачественной опухоли выбрана из группы, состоящей из рака печени, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака ротовой полости, рака головы или шеи, рака молочной железы, рака легких - включая мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легких, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака почки, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака яичка, рака матки, карциномы фаллопиевых труб,

карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, рака вульвы, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака мочеиспускательного канала, рака полового члена, рака у детей, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли оси спинного мозга, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, раковых заболеваний, вызванных окружающей средой, включая раковые заболевания, вызванные асбестом, гематологических злокачественных новообразований, включая, например, множественную миелому, В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичные медиастинальные В-клеточные лимфомы, неходжкинские лимфомы, острую миелоидную лимфому, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, иммунобластическую крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, лимфому клеток мантии, острый лимфобластной лейкоз, грибовидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, а также любую комбинацию упомянутых видов рака.

[0061] В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), опухоль, связанную с вирусами, связанную с раком, или аденокарциному желудка. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому, рак желудка, рак желудочно-пищеводного перехода, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи или почечно-клеточный рак. В одном варианте осуществления опухоль представляет собой рак легкого, меланому, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак почки, рак желудка или гепатоцеллюлярную карциному.

[0062] В одном варианте осуществления анти-LAG-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и иммунотерапевтическое средство вводят в качестве первой линии лечения. В другом варианте осуществления ингибитор LAG-

3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство вводят в качестве второй линии лечения. В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль является невосприимчивой к лечению первой линии.

[0063] В одном варианте осуществления способ лечения субъекта, пораженного злокачественной опухолью, как описано выше, дополнительно включает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

[0064] Другие особенности и преимущества настоящего раскрытия будут очевидны из следующего подробного описания и примеров, которые следует рассматривать как ограничивающие.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Термины

[0065] «Пациент», как используется в настоящем описании, включает любого пациента, который поражен раком (например, меланомой). Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0066] Как используется в настоящем описании, термин «введение» относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство (например, комбинацию анти-PD-1-антитела, анти-LAG-3-антитела и дополнительного иммунотерапевтического средства), субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Пути введения включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение» в контексте настоящего описания означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутрилезиальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, подкожную, внутрисуставную,

субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или местный. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

[0067] Как используется в настоящем описании, термин «эффективное лечение» относится к лечению, оказывающему благоприятный эффект, например, ослабление по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. Благоприятный эффект может принимать форму улучшения по сравнению с исходным уровнем, то есть улучшения по сравнению с измерением или наблюдением, выполненным до начала терапии в соответствии с способом. Благоприятный эффект может также принимать форму остановки, замедления, задерживания или стабилизации вредного прогрессирования маркера солидной опухоли. Эффективное лечение может относиться к облегчению по меньшей мере одного симптома солидной опухоли. Такое эффективное лечение может, например, уменьшить боль пациента, уменьшить размер и/или количество поражений, может уменьшить или предотвратить метастазирование опухоли и/или может замедлить рост опухоли.

[0068] Термин «эффективное количество» относится к количеству средства, которое обеспечивает желаемый биологический, терапевтический и/или профилактический результат. Таким результатом может быть уменьшение, улучшение, смягчение, уменьшение, задержка и/или облегчение одного или нескольких признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Что касается солидных опухолей, эффективное количество включает количество, достаточное для того, чтобы заставить опухоль сокращаться в размерах и/или уменьшать скорость роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для предотвращения или задержки другой нежелательной пролиферации клеток. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для задержки развития опухоли. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержки рецидива опухоли. Эффективное

количество может быть введено за одно или несколько введений. Эффективное количество лекарства или композиции может: (i) уменьшить количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) подавлять, задерживать, замедлять до некоторой степени и может остановить проникновение раковых клеток в периферические органы; (iv) подавлять (то есть замедлять до некоторой степени и может останавливать метастазирование опухоли; (v) подавлять рост опухоли; (vi) предотвращать или задерживать возникновение и/или рецидив опухоли и/или (vii) ослаблять до некоторой степени один или больше симптомов, связанных с раковым заболеванием. В одном примере «эффективное количество» представляет собой количество анти-LAG-3-антитела и количество анти-PD-1-антитела, в комбинации, для которой клинически доказано влияние на значительное уменьшение рака или замедление прогрессирования рака, такого как запущенная солидная опухоль. Используемые в настоящем описании термины «фиксированная доза», «постоянная доза» и «постоянная фиксированная доза (flat-fixed dose)» используются взаимозаменяемо и относятся к дозе, которая вводится пациенту без учета массы или площади поверхности тела (BSA) пациента. Поэтому фиксированная или постоянная доза обеспечивается не в виде дозы мг/кг, а в виде абсолютного количества средства (например, анти-LAG-3-антитела и/или анти-PD-1-антитела).

[0069] Как используется в настоящем описании, термин «иммунотерапия» относится к лечению субъекта, заболевшего или подвергающегося риску заболевания или рецидива заболевания, способом, включающим индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа. «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу осуществляемого вмешательства или процесса, или к введению активного средства (например, композиции, содержащей комбинацию анти-PD-1-антитела, анти-LAG-3-антитела и дополнительного иммунотерапевтического средства) субъекту с целью обратить, облегчить, улучшить, подавлять, замедлить или предотвратить начало, прогрессирование, развитие, серьезность или рецидив симптома, осложнения или состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием.

[0070] Используемые в настоящем описании термины «клеточная терапия», «клеточная терапия», «основанная на клетках терапия» или «цитотерапия» относятся к трансплантации доставки клеточного материала пациенту с целью

лечения заболевания или нарушения. (например, злокачественной опухоли). Клеточный материал может представлять собой клеточный фрагмент или интактную живую клетку (например, Т-лимфоциты, дендритные клетки или стволовые клетки).

[0071] Использование термина «фиксированная доза» в отношении композиции по изобретению означает, что два или более различных антитела в одной композиции присутствуют в композиции в определенных (фиксированных) соотношениях друг с другом. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза основана на массе (например, мг) антител. В определенных вариантах осуществления фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) антител. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет по меньшей мере около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около 1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1 мг первого антитела на мг второго антитела. Например, соотношение 3:1 первого антитела и второго антитела может означать, что флакон может содержать около 240 мг первого антитела и 80 мг второго антитела или около 3 мг/мл первого антитела и 1 мг./мл второго антитела.

[0072] Использование термина «фиксированная доза» в отношении композиции по изобретению означает дозу, которая вводится пациенту без учета массы или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированная доза предоставляется не в виде дозы мг/кг, а в виде абсолютного количества средства (например, анти-LAG-3-антитела и/или анти-PD-1-антитела). Например, человек с массой 60 кг и человек с массой 100 кг будут получать одинаковую дозу композиции (например, 240 мг анти-PD-1-антитела и 80 мг анти-LAG-3-антитела в одной фиксированной дозированной композиции во флаконе, содержащей как 240 мг анти-PD-1-антитела, так и 80 мг анти-LAG-3-антитела (или два флакона с

фиксированной дозированной композицией, содержащие 120 мг анти-PD-1-антитела и 40 мг анти-LAG-3-антитела и др.)).

[0073] Термин «доза на основе массы», как упоминается в настоящем описании, означает, что доза, которая вводится пациенту, рассчитывается на основе массы пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг анти-LAG-3-антитела в сочетании с 3 мг/кг анти-PD-1-антитела, можно получить соответствующие количества анти-LAG-3-антитела (то есть 180 мг) и анти-PD-1-антитела (то есть 180 мг) сразу из фиксированной дозированной композиции с соотношением 1:1 антитела против LAG-3 и анти-PD-1-антитела.

[0074] «Антитело» (Ab) должно включать, без ограничения, гликопротеиновый иммуноглобулин, который специфически связывается с антигеном и содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, связанные между собой дисульфидными связями, или его антигенсвязывающую часть. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно называемой в данном описании как V_H) и константной области тяжелой цепи (сокращенно называемой в данном описании как C_H). В определенных антителах, например, встречающихся в природе антителах IgG, константная область тяжелой цепи состоит из шарнира и трех доменов, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . В определенных антителах, например, встречающихся в природе IgG-антителах, каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно обозначенной в настоящем описании как V_L) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена (сокращенно обозначенного в настоящем описании как C_L). Области V_H и V_L могут быть далее подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (complementarity determining regions (CDR)), с вкраплениями областей, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат домен связывания, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями хозяина или факторами, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторными

клетками) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Тяжелая цепь может иметь или не иметь С-концевой лизин. Если в настоящем описании не указано иное, аминокислоты в переменных областях пронумерованы с использованием системы нумерации Kabat, а аминокислоты в константных областях пронумерованы с использованием системы ЕС.

[0075] Иммуноглобулин может относиться к любому из известных изоформ, включая IgA, секреторный IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. Изоформ IgG подразделяется на подклассы у определенных видов: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 у людей и IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3 у мышей. «Изоформ» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), которые кодируются генами константной области тяжелой цепи. Термин «антитело» включает в себя, например, моноклональные и поликлональные антитела; химерные и гуманизированные антитела; человеческие или нечеловеческие антитела; полностью синтетические антитела; и одноцепочечные антитела. Не являющееся человеческим антитело может быть гуманизировано рекомбинантными способами для снижения его иммуногенности у человека. Если это прямо не указано и если контекст не указывает иное, термин «антитело» включает моноспецифичные, биспецифичные или мультиспецифичные антитела, а также одноцепочечное антитело. В вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифичное антитело. В других вариантах осуществления антитело представляет собой моноспецифичное антитело.

[0076] Как используется в настоящем описании, «антитело IgG» имеет структуру встречающегося в природе антитела IgG, то есть оно имеет такое же количество тяжелых и легких цепей и дисульфидных связей, что и встречающееся в природе антитело IgG того же подкласса. Например, анти-ICOS IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 антитело состоит из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), где две тяжелые цепи и легкие цепи связаны одинаковым числом и расположением дисульфидных мостиков, которые встречаются в природных антителах IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, соответственно (если только антитело не было мутировано для модификации дисульфидных связей).

[0077] «Выделенное антитело» означает антитело, которое по существу не содержит других антител, имеющих отличающиеся антигенные специфичности (например, выделенное антитело, которое специфически связывает PD-1, является

по существу свободным от антител, которые специфически связывают антигены, отличные от PD-1). Однако, выделенное антитело, которое связывает PD-1, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы PD-1 из других видов. Кроме того, выделенное антитело может быть по существу свободным от другого клеточного материала и/или химикалиев.

[0078] Антитело может представлять собой антитело, которое было изменено (например, путем мутации, делеции, замены, конъюгации с фрагментом, не являющимся антителом). Например, антитело может включать одну или несколько вариантных аминокислот (по сравнению с природным антителом), которые изменяют свойство (например, функциональное свойство) антитела. Например, из уровня техники известно множество таких изменений, которые влияют, например, на период полужизни, эффекторную функцию и/или иммунные ответы на антитело у пациента. Термин «антитело» также включает в себя искусственные полипептидные конструкции, которые содержат по меньшей мере один полученный из антитела антигенсвязывающий сайт.

[0079] Термин «моноклональное антитело» («mAb») относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антитела единого молекулярного состава, то есть к молекулам антител, чьи первичные последовательности по существу идентичны, и которое проявляет единственную специфичность и аффинность связывания в отношении конкретного эпитопа. Моноклональное антитело является примером выделенного антитела. MAb могут быть получены гибридомными, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

[0080] «Человеческое» антитело (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как каркасные, так и CDR-области получены из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если данное антитело содержит константную область, то константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела по изобретению могут включать в себя аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматическая мутация *in vivo*). Однако,

термин «человеческое антитело», как используется в настоящем описании, не включает антитела, в которых CDR-последовательности, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающего, такого как мышь, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины «человеческие» антитела и «полностью человеческие» антитела используются как синонимы.

- [0081]** «Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR антитела, не принадлежащего человеку, заменены соответствующими аминокислотами, полученными из иммуноглобулинов человека. В одном варианте осуществления гуманизированной формы антитела некоторые, большинство или все аминокислоты вне доменов CDR были заменены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в одной или нескольких областях CDR являются неизменными. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы, если они не отменяют способность антитела связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное» антитело сохраняет антигенную специфичность, сходную со специфичностью исходного антитела.
- [0082]** «Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области получены из одного вида, а константные области получены из другого вида, такого как антитело, в котором переменные области получены из мышинового антитела и константные области получены из человеческого антитела.
- [0083]** «Анти-антигенное» антитело относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, анти-PD-1-антитело специфически связывается с PD-1, а анти-CTLA-4-антитело специфически связывается с CTLA-4.
- [0084]** «Антигенсвязывающая часть» антитела (также называемая «антигенсвязывающим фрагментом») относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связываемым целым антителом. Было показано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами или частями полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, включенных в термин «антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий

фрагмент» антитела, например анти-ICOS-антитела, описанного в настоящем описании, включают:

- (1) фрагмент Fab (фрагмент от расщепления папаином) или аналогичный одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, LC и CH1;
- (2) фрагмент F(ab')₂ (фрагмент от расщепления пепсином) или аналогичный двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области;
- (3) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1;
- (4) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH в едином плече антитела;
- (5) фрагмент однодоменного антитела (dAb) (Ward et al., (1989) Nature 341:544-46), который состоит из домена VH;
- (6) антитело с двумя однодоменными доменами, которое состоит из двух доменов VH, связанных шарниром (антитела двойного аффинного перенацеления (dual-affinity re-targeting antibodies (DART)));
- (7) иммуноглобулин с двумя переменными доменами;
- (8) выделенная область, определяющая комплементарность (CDR); а также
- (9) комбинация двух или более выделенных CDR, которые могут быть необязательно соединены синтетическим линкером. Более того, хотя два домена фрагмента Fv, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть объединены при помощи рекомбинантных способов с использованием синтетического линкера, который дает возможность получать их в виде единой белковой цепи, в которой области VL и VH спариваются с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883). Предполагается, что такие одноцепочечные молекулы также включены в термин "антигенсвязывающая часть" антитела. Такие фрагменты антител получают с использованием общепринятых способов, известных специалистам в данной области, и эти фрагменты подвергают скринингу таким же образом, как и интактные антитела. Антигенсвязывающие участки могут быть получены способами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим расщеплением интактных иммуноглобулинов.

- [0085] Термин «LAG-3», «LAG3» или «ген-3 активации лимфоцитов» относится к гену-3 активации лимфоцитов. Как используется в настоящем описании, термин LAG-3 включает человеческий LAG-3 (hLAG-3), варианты, изоформы и видовые гомологи hLAG-3, а также аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hLAG-3. Как используется в настоящем описании, термин LAG-3 включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. Например, антитела, специфические к человеческому белку LAG-3, могут в некоторых случаях перекрёстно реагировать с белком LAG-3 другого вида, нежели человеческий белок LAG-3. В других вариантах изобретения антитела, специфические к человеческому белку LAG-3, могут быть полностью специфическими к человеческому белку LAG-3 и могут не проявлять видовую или другого типа перекрёстную реактивность или могут перекрёстно реагировать с LAG-3 некоторых, но не всех видов (например, перекрёстно реагируют с LAG-3 обезьяны, но не с мышинным LAG-3). например, перекрёстно реагировать с LAG-3 обезьяны, но не с мышинным LAG-3). Термин "человеческий LAG-3» относится к человеческой последовательности LAG-3, такой как полная аминокислотная последовательность человеческого LAG-3, имеющая регистрационный номер в Genbank NP_002277 (SEQ ID NO:13). Термин «мышинный LAG-3» относится к мышинной последовательности LAG-3, такой как полная аминокислотная последовательность мышинового LAG-3, имеющая регистрационный номер в Genbank NP_032505. В уровне техники LAG-3 также известен, например, как CD223. Последовательность человеческого LAG-3 может отличаться от человеческой последовательности LAG-3, имеющей регистрационный номер в Genbank NP_002277 наличием, например, консервативных мутаций или мутаций в неконсервативных областях, и LAG-3 имеет практически такую же биологическую функцию, что и человеческий LAG-3, имеющей регистрационный номер в Genbank NP_002277 (SEQ ID NO: 44). Например, биологическая функция человеческого LAG-3 заключается в том, что он имеет эпитоп во внеклеточном домене LAG-3, который специфически связан с антителом по настоящему раскрытию, или биологической функцией LAG-3 является связывание с молекулами МНС класса II.
- [0086] Конкретная последовательность человеческого LAG-3 обычно по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности человеческого LAG-3, имеющей регистрационный номер в GenBank NP_002277, и содержит

аминокислотные остатки, которые определяют аминокислотную последовательность как человеческую по сравнению с аминокислотными последовательностями LAG-3 других видов (например, мышинного LAG-3). В некоторых случаях аминокислотная последовательность человеческого LAG-3 может быть по меньшей мере на 95% или даже по меньшей мере на 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности LAG-3 из Genbank, регистрационный номер NP_002277. В некоторых вариантах осуществления имеется не более 10 аминокислотных различий между человеческой последовательностью LAG-3 и последовательностью LAG-3 из Genbank, регистрационный номер NP_002277. В некоторых вариантах осуществления имеется не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотного различия между человеческой последовательностью LAG-3 и последовательностью LAG-3 из Genbank, регистрационный номер NP_002277. Идентичность в процентах может быть определен, как описано в настоящем описании.

[0087] Используемые в настоящем описании термины «Запрограммированная смерть 1», «Программируемая гибель клеток 1», «Белок PD-1», «PD-1», «PD1», «PDCD1», «hPD-1» и «hPD-I» используются взаимозаменяемо и включают варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого PD-1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с PD-1. Полная последовательность PD-1 может быть найдена под идентификационными номерами GenBank U64863 (SEQ ID NO: 29) и AAC51773.1 (SEQ ID NO: 45).

[0088] Белок запрограммированной смерти 1 (Programmed Death 1 (PD-1)) является ингибиторным членом семейства рецепторов CD28, которое включает в себя также CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. PD-1 экспрессируется активированными В-клетками, Т-клетками и миелоидными клетками (Agata et al., выше; Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J Immunol* 170: 711-8). Первоначальные члены данного семейства, CD28 и ICOS, были обнаружены по функциональным действиям на увеличение пролиферации Т-клеток после добавления моноклональных антител (Hutloff et al. *Nature* (1999); 397: 263-266; Hansen et al. *Immunogenics* (1980).); 10: 247-260). PD-1 был обнаружен скринингом на дифференциальную экспрессию в апоптотических клетках (Ishida et al. *EMBO J* (1992); 11:3887-95). Другие члены данного семейства, CTLA-4 и BTLA, были

обнаружены скринингом на дифференциальную экспрессию в цитотоксических Т-лимфоцитах и ТН1-клетках, соответственно. CD28, ICOS и CTLA-4, все, имеют неспаренный остаток цистеина, дающий возможность гомодимеризации. В противоположность этому, предполагается, что PD-1 существует в виде мономера, не имея неспаренного остатка цистеина, характерного для других членов семейства CD28.

[0089] Ген PD-1 представляет собой трансмембранный белок типа I с молекулярной массой 55 кДа, который является частью суперсемейства генов Ig (Agata et al. (1996) *Int Immunol* 8: 765-72). PD-1 содержит мембранопрксимальный иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и мембранодистальный мотив переключения на основе тирозина (ITSM) (Thomas, ML (1995) *J Exp Med* 181:1953-6; Vivier, E and Daeron, M (1997) *Immunol Today* 18: 286-91). Несмотря на структурное сходство с CTLA-4, в PD-1 отсутствует мотив MYPPPY, который является критическим для связывания B7-1 и B7-2. Были идентифицированы два лиганда для PD-1, PD-L1 и PD-L2, которые, как было показано, подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD-1 (Freeman et al. (2000) *J Exp Med* 192:1027-34; Latchman et al. (2001) *Nat Immunol* 2:261-8; Carter et al. (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43). Как PD-L1, так и PD-L2 являются гомологами B7, которые связываются с PD-1, но не связываются с другими членами семейства CD28. PD-L1 является изобилующим в различных типах рака человека (Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8: 787-9). Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к уменьшению количества инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, уменьшению опосредованной рецептором Т-клеток пролиферации и ускользанию от иммунологического надзора раковых клеток (Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al. (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54: 307-314; Konishi et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10: 5094-100). Иммуносупрессия может быть обращена ингибированием локального взаимодействия PD-1 с PD-L1, и данный является аддитивным при блокировании взаимодействия PD-1 с PD-L2 (Iwai et al. (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown et al. (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66).

[0090] В соответствии с тем, что PD-1 является ингибирующим членом семейства CD28, у животных с дефицитом PD-1 развиваются различные аутоиммунные фенотипы, включая аутоиммунную кардиомиопатию и подобный волчанке синдром

с артритом и нефритом (Nishimura et al. (1999) *Immunity* 11 :141-51; Nishimura et al. (2001) *Science* 291:319-22). Кроме того, было обнаружено, что PD-1 играет роль в аутоиммунном энцефаломиелите, системной красной волчанке, болезни трансплантат против хозяина (GVHD), диабете I типа и ревматоидном артрите (Salama et al. (2003) *J Exp Med* 198: 71-78; Prokunina and Alarcon- Riquelme (2004) *Hum Mol Genet* 13: R143; Nielsen et al. (2004) *Lupus* 13: 510). Было показано, что в линии мышинных опухолевых В-клеток ITSM PD-1 является необходимым для блокирования BCR-опосредованного входа Ca^{2+} и фосфорилирования тирозина, находящихся ниже по ходу процесса эффекторных молекул (Okazaki et al. (2001) *PNAS* 98:13866-71).

- [0091] «Лиганд-1 запрограммированный смерти (Programmed Death Ligand-1 (PD-L1))» является одним из двух гликопротеиновых лигандов клеточной поверхности для PD-1 (другим является PD-L2), которые подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании с PD-1. Как используется в настоящем описании, термин «PD-L1» включает человеческий PD-L1 (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1 и 5 аналогов, имеющих по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Полная последовательность hPD-L1 находится под регистрационным номером в GenBank Q9NZQ7.
- [0092] Термины «лиганд-2 запрограммированный смерти» и «PD-L2», используемые в настоящем описании, включают PD-L2 человека (hPD-L2), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L2 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L2. Полная последовательность hPD-L2 находится под регистрационным номером в GenBank Q9BQ51.
- [0093] «Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое клеточное деление и рост приводят к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани и могут также метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. «Рак» или «раковая ткань» может включать опухоль.
- [0094] Как используется в настоящем описании, термин «опухоль» относится к любой массе ткани, являющейся результатом чрезмерного роста или пролиферации

клеток, либо доброкачественной (не раковой), либо злокачественной (раковой), включая предраковые поражения.

[0095] Термин «и/или», когда он используется в настоящем описании, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, термин «и/или», используемый в фразе, такой как «А и/или В», предназначен для включения в него «А и В», «А или В», «А» (в отдельности) и «В» (в отдельности). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (в отдельности); В (в отдельности); и С (в отдельности).

[0096] Понятно, что везде, где аспекты описаны в настоящем описании с употреблением термина «содержащий», в противном случае также предусмотрены аналогичные аспекты, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0097] Термины «около» или «по существу включающий» относятся к значению или композиции, который находится в допустимом диапазоне ошибок для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в данной области техники, который будет частично зависеть от того, как измеряется или определяется значение или композиция, т. е. от ограничений системы измерения. Например, «около» или «по существу состоящий из» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения для практики в данной области техники. Альтернативно, «около» или «по существу содержащий» может означать диапазон до 10% или 20% (то есть $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, около 3 мг может включать любое количество от 2,7 до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 до 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, данные термины могут означать вплоть до порядка или до 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или композиции, если не указано иное, следует предполагать, что значение «около» или «по существу включающий в себя» находится в допустимом диапазоне ошибок для данного конкретного значения или композиции.

[0098] Как описано в настоящем описании, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или целочисленный диапазон следует

понимать как включающий значение любого целого числа в упомянутом диапазоне и, при необходимости, его части (такой как одна десятая и одна сотая часть целого числа), если не указано иное.

[0099] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в области техники, к которой относится данное раскрытие. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press; и the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Press предоставляют специалисту общий словарь многих терминов, использованных в настоящем описании.

[0100] Единицы, префиксы и символы обозначаются в принятой форме *Système International de Unites (SI)*. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Заголовки, представленные в настоящем описании, не являются ограничениями различных аспектов раскрытия, которые могут быть получены со ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание во всей его полноте.

0[101] Различные аспекты изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

Па. Анти-LAG-3-антитела

[0102] Антитела к человеческому LAG-3 (или полученные из них домены VH/VL), подходящие для применения в изобретении, могут быть получены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. Альтернативно, могут быть использованы известные в данной области техники анти-LAG-3-антитела. Например, может быть использовано антитело к человеческому LAG-3, описанное в US2011/0150892 A1, идеи которого включены в настоящее описание посредством ссылки, и которое упоминается как моноклональное антитело 25F7 (также известное как «25F7» и «LAG3.1»). Другие известные в данной области техники анти-LAG-3-антитела, которые могут быть использованы, включают IMP731 (H5L7BW), описанное в US 2011/007023, МК-

4280 (28G-10), описанное в WO2016028672, REGN3767, описанное в Journal for ImmunoTherapy of Cancer, (2016) Vol. 4, Supp. Supplement 1 Abstract Number: P195, BAP050, описанное в WO2017/019894, IMP-701 (LAG-525), IMP321 (eftilagimod alpha)), Sym022, TSR-033, MGD013, BI754111, FS118, AVA -017 и GSK2831781. Эти и другие анти-LAG-3-антитела, используемые в заявленном изобретении, можно найти, например, в: WO2016/028672, WO2017/106129, WO2017/062888, WO2009/044273, WO2018/069500, WO2016/126858, WO2014/179664, WO2016/200782, WO2015/200119, WO2017/019846, WO2017/198741, WO2017/220555, WO2017/220569, WO2018/071500, WO2017/015560, WO2017/025498, WO 2017/087589, WO2017/087901, WO2018/083087, WO2017/149143, WO2017/219995, US2017/0260271, WO2017/086367, WO/2017/086419, WO2018/034227 и WO2014/140180. Содержание каждой из данных ссылок включено в настоящее описание посредством ссылки.

- [0103]** Антитела, которые конкурируют с любым из вышеупомянутых известных в данной области техники антител за связывание с LAG-3, также могут быть использованы.
- [0104]** Пример анти-LAG-3-антитела представляет собой BMS-986016, содержащее тяжелые и легкие цепи, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO:1 и 2, соответственно, или его антигенсвязывающие фрагменты и варианты, как описано в патенте США № 9505399, который включен в настоящее описание посредством ссылки.
- [0105]** В других вариантах осуществления антитело имеет последовательности CDR тяжелой и легкой цепи или вариабельные области от BMS-986016. Соответственно, в одном варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VH BMS-986016, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 области VL BMS-986016, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5. В другом варианте осуществления антитело содержит домены CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 7, 8 и 9, соответственно, и домены CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO:10 11 и 12, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит области VH и/или VL, содержащие аминокислотные последовательности,

представленные в SEQ ID NO: 3 и/или SEQ ID NO: 5, соответственно. В другом варианте осуществления антитело содержит переменные области (VH) тяжелой цепи и/или переменные области легкой цепи (VL), кодируемые последовательностями нуклеиновых кислот, представленными в SEQ ID NO: 4 и/или SEQ ID NO: 6, соответственно. В другом варианте осуществления антитело конкурирует за связывание с тем же эпитопом на LAG-3, что и вышеупомянутые антитела и/или связывается с тем же эпитопом на LAG-3. В другом варианте осуществления антитело связывается с эпитопом человеческого LAG-3, содержащим аминокислотную последовательность PGHPLAPG (SEQ ID NO:14). В другом варианте осуществления антитело связывается с эпитопом человеческого LAG-3, содержащим аминокислотную последовательность HPAAPSSW (SEQ ID NO:15) или PAAPSSWG (SEQ ID NO:16).

[0106] В другом варианте осуществления антитело имеет по меньшей мере около 90% идентичности аминокислотной последовательности переменной области с вышеупомянутыми антителами (например, по меньшей мере около 90%, 95% или 99% идентичности переменной области с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 5).

[0107] В вариантах осуществления анти-LAG-3-антитело представляет собой биспецифичное антитело. В вариантах осуществления анти-LAG-3-антитело представляет собой биспецифичное антитело, которое связывает как PD-1, так и LAG-3.

[0108]

Анти-PD-1-антитела

[0109] Человеческие моноклональные антитела (HuMAb), которые специфически связываются с PD-1 с высокой аффинностью, были раскрыты в патентах США №№ 8,008,449 и 8,779,105. Другие mAb к PD-1 были описаны, например, в патентах США №№ 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 и 8,354,509 и публикации PCT № WO 2012/145493. Было продемонстрировано, что каждое из HuMAb против PD-1, раскрытое в патенте США № 8,008,449, обладает одной или несколькими из следующих характеристик: (а) связывается с PD-1 человека с K_D , составляющей 1×10^7 М или менее, как определено поверхностным плазмонным резонансом с

использованием биосенсорной системы Biacore; (b) по существу не связывается с CD28, CTLA-4 или ICOS человека; (c) увеличивает пролиферацию Т-клеток в анализе реакции лимфоцитов в смешанной культуре (Mixed Lymphocyte Reaction (MLR)); (d) увеличивает продуцирование интерферона- γ в анализе MLR; (e) увеличивает секрецию интерлейкина-2 (IL-2) в анализе MLR; (f) связывается с PD-1 человека и PD-1 собакоподобной обезьяны; (g) ингибирует связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1; (h) стимулирует антигенспецифические ответные реакции памяти; (i) стимулирует ответные реакции антител; и (j) ингибирует рост опухолевых клеток *in vivo*. Анти-PD-1-антитела, применимые для настоящего изобретения, включают mAb, которые специфически связываются с PD-1 человека и проявляют по меньшей мере одну, предпочтительно по меньшей мере пять из предшествующих характеристик.

[0110] В одном варианте осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой ниволумаб. Ниволумаб (также известный как «OPDIVO[®]»; BMS-936558; ранее называемый 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) представляет собой полностью человеческое антитело IgG4 (S228P) против PD-1, которое является ингибитором контрольной точки иммунного ответа и которое избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление противоопухолевой функции Т-клеток (патент США № 8,008,449; Wang *et al.*, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2 (9): 846 -56). В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело или его фрагмент перекрестно-конкурирует с ниволумабом. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его фрагмент связывается с тем же эпитопом, что и ниволумаб. В определенных вариантах осуществления анти-PD-1-антитело имеет те же CDR, что и ниволумаб.

[0111] В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 (S228P), направленное против рецептора PD-1 на клеточной поверхности человека (программируемая смерть-1 или запрограммированная гибель клетки-1). Пембролизумаб описан, например, в патентах США №№ 8,354,509 и 8,900,587.

[0112] Антитела к человеческому PD-1 (или полученные из них домены VH и/или VL), подходящие для применения в изобретении, могут быть получены с

использованием способов, хорошо известных в данной области техники. Альтернативно, могут быть использованы известные в данной области техники анти-PD-1-антитела. Например, могут быть использованы моноклональные антитела 5C4 (именуемые в настоящем описании Nivolumab или BMS-936558), 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, описанные в WO 2006/121168, идеи которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Другие известные анти-PD-1-антитела включают ламбролизумаб (МК-3475), описанный в WO 2008/156712, и AMP-514, описанный в WO 2012/145493, идеи которого включены в настоящее описание посредством ссылки. Другие известные анти-PD-1-антитела и другие ингибиторы PD-1 включают те, которые описаны в WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335 и WO 2011/161699, идеи которых включены в настоящее описание посредством ссылки. В одном варианте осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой REGN2810. В одном варианте осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой PDR001. Другим известным анти-PD-1-антителом является пидилизумаб (СТ-011). Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые конкурируют с любым из данных антител или ингибиторов за связывание с PD-1, также могут быть использованы.

[0113] Другие моноклональные анти-PD-1-антитела были описаны, например, в патентах США №№ 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 и 8,354,509, публикации США № 2016/0272708 и публикациях PCT №№ WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, WO 2017/19846, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0114] В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело выбрано из группы, состоящей из ниволумаба (также известного как OPDIVO®, 5C4, BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538), пембролизумаба (Merck; также известного как KEYTRUDA®, ламбролизумаб и МК-3475; см. WO2008/156712), PDR001 (Novartis; см. WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; также известного как AMP-514; см.

WO 2012/145493), семиплимаба (Regeneron; также известного как REGN-2810; см. WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10 :136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; см. WO 2015/35606 и US 2015/0079109), INCSHR1210 (Jiangsu Hengrui Medicine; также известного как SHR-1210; см. WO 2015/085847; Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10 :136). (2017)), TSR-042 (Tesaro Biopharmaceutical; также известного как ANB011; см. WO2014/179664), GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; также известного как WBP3055; см. Si-Yang Liu et al., *J. Hematol. Oncol.* 10 :136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; см. WO 201. 4/194302), AGEN2034 (Agenus; см. WO 2017/040790), MGA012 (Macrogenics, см. WO 2017/19846) и IBI308 (Innovent; см. WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/132825 и WO 2017/133540), ссылки на которые включены в настоящем описании посредством ссылки.

[0115] В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент перекрестно конкурирует с пембролизумабом. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с тем же эпитопом, что и пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет те же CDR, что и пембролизумаб. В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (также известный как «KEYTRUDA®», ламбролизумаб и МК-3475) представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4, антитело, направленное против человеческого рецептора клеточной поверхности PD-1 (запрограммированной смерти-1 или программируемой гибели клеток-1). Пембролизумаб описан, например, в патентах США №№ 8,354,509 и 8,900,587; см. также <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (последний доступ по состоянию на: 25 мая 2017 г.). Пембролизумаб был одобрен FDA для лечения рецидивирующей или рефрактерной меланомы.

[0116] В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент перекрестно конкурируют с MEDI0608. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с тем же эпитопом, что и MEDI0608. В определенных

вариантах осуществления анти-PD-1-антитело имеет те же CDR, что и MEDI0608. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой MEDI0608 (ранее AMP-514), которое представляет собой моноклональное антитело. MEDI0608 описано, например, в патенте США № 8,609,089 или в <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047> (последний доступ 25 мая 2017 г.).

[0117] В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент перекрестно конкурируют с BGB-A317. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с тем же эпитопом, что и BGB-A317. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет те же CDR, что и BGB-A317. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой BGB-A317, который представляет собой гуманизованное моноклональное антитело. BGB-A317 описан в публикации США № 2015/0079109.

[0118] Анти-PD-1-антитела, применимые для раскрытых композиций, также включают в себя выделенные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и перекрестно конкурируют с ниволумабом за связывание с человеческим PD-1 (см., например, патенты США №№ 8,008,449 и 8,779,105; Международная публикация № WO 2013/173223). Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что данные антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно-конкурирующих антител с данной конкретной эпитопной областью. Ожидается, что данные перекрестно-конкурирующие антитела обладают функциональными свойствами, очень похожими на свойства ниволумаба, благодаря их связыванию с той же эпитопной областью PD-1. Перекрестно-конкурирующие антитела могут быть легко идентифицированы на основе их способности к перекрестной конкуренции с ниволумабом в стандартных анализах связывания PD-1, таких как анализ Вiasoge, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, Международную публикацию № WO 2013/173223).

[0119] Анти-PD-1-антитела, применяемые в раскрытых способах, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-1 и конкурируют за связывание с человеческим PD-1 с любым анти-PD-1-антителом, раскрытым в настоящем описании, например, ниволумаб (см., например, патенты США №№ 8,008,449 и 8,779,105; WO 2013/173223), которые включены в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител против PD-1, описанных в настоящем описании, например, ниволумаб. Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что данные моноклональные антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно-конкурирующих антител с данной конкретной эпитопной областью. Ожидается, что данные перекрестно-конкурирующие антитела имеют функциональные свойства, очень похожие на свойства эталонного антитела, например, ниволумаба, благодаря их связыванию с той же эпитопной областью PD-1. Перекрестно-конкурирующие антитела могут быть легко идентифицированы на основе их способности к перекрестной конкуренции с ниволумабом в стандартных анализах связывания PD-1, таких как анализ Вiasore, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0120] В определенных вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые конкурируют друг с другом за связывание с PD-1 человека или связываются с той же эпитопной областью PD-1 человека, что и ниволумаб, представляют собой mAb. Для введения субъектам-людям данные перекрестно-конкурирующие антитела могут быть химерными антителами или гуманизированными или человеческими антителами. Такие химерные, гуманизированные или человеческие mAb могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники.

[0121] Анти-PD-1-антитела, применимые для композиций раскрытого изобретения, также включают антигенсвязывающие части вышеупомянутых антител. Было наглядно продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающая часть» антитела,

включают (i) фрагмент Fab, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab')₂, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; и (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH в едином плече антитела.

[0122] Анти-PD-1-антитела, подходящие для использования в раскрытых композициях, представляют собой антитела, которые связываются с PD-1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-L1 и/или PD-L2 и ингибируют иммуносупрессивный эффект сигнального пути PD-1. В определенных вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающая часть конкурируют с ниволумабом за связывание с PD-1 человека. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающая часть представляет собой химерное, гуманизованное или человеческое моноклональное антитело или его часть. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизованное антитело. В других вариантах осуществления антитело представляет собой антитело человека. Могут быть использованы антитела изотипа IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0123] В определенных вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит константную область тяжелой цепи, которая имеет изотип человеческого IgG1 или IgG4. В некоторых других вариантах осуществления последовательность константной области тяжелой цепи IgG4 анти-PD-1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит мутацию S228P, которая заменяет остаток серина в шарнирной области остатком пролина, обычно находящимся в соответствующем положении в антителах изотипа IgG1. Данная мутация, которая присутствует в ниволумабе, предотвращает обмен Fab-плеч с эндогенными антителами IgG4, сохраняя при этом низкое сродство к активации рецепторов Fc, связанных с антителами IgG4 дикого типа (Wang *et al.*, 2014). В других вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой цепи, которая представляет собой константную область каппа или лямбда человека. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой mAb или его антигенсвязывающую часть. В определенных вариантах осуществления любого из

терапевтических способов, описанных в настоящем изобретении, включающих введение анти-PD-1-антитела, анти-PD-1-антитело представляет собой ниволумаб. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой пембролизумаб. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело выбрано из человеческих антител 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, описанных в патенте США № 8,008,449. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой MEDI0608 (ранее AMP-514), AMP-224 или пидилизумаб (CT-011).

[0124] В вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой биспецифичное антитело. В вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой биспецифичное антитело, которое связывает как PD-1, так и LAG-3.

Пс. Анти-PD-L1-антитела

[0125] Антитела против человеческого PD-L1 (или полученные из них домены VH и/или VL), подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть получены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. Примеры антител к PD-L1, применимых в способах по настоящему изобретению, включают антитела, раскрытые в патенте США № 9580507, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Было продемонстрировано, что человеческие моноклональные антитела против PD-L1, раскрытые в патенте США № 9,580,507, обладают одной или несколькими из следующих характеристик: (a) связываются с человеческим PD-L1 с K_D , составляющей 1×10^{-7} М или менее, как определено поверхностным плазмонным резонансом с использованием биосенсорной системы Biacore; (b) увеличивают пролиферацию Т-клеток в анализе смешанной реакции лимфоцитов (MLR); (c) увеличивает продукцию интерферона- γ в анализе MLR; (d) увеличивают секрецию IL-2 в анализе MLR; (e) стимулируют ответные реакции антител; и (f) обращают вспять действие Т-регуляторных клеток, оказываемое на эффекторные Т-клетки и/или дендритные клетки. Анти-PD-L1-антитела, применяемые в настоящем изобретении, включают моноклональные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-L1 и проявляют по меньшей мере одну, в некоторых вариантах по меньшей мере пять из предшествующих характеристик.

[0126] Можно использовать признанные анти-PD-L1-антитела. Например, человеческие анти-PD-L1-антитела, раскрытые в патенте США № 7,943,743, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Такие анти-PD-L1-антитела включают 3G10, 12A4 (также называемое BMS-936559), 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 и 13G4. Другие известные в данной области техники анти-PD-L1-антитела, которые можно использовать, включают те, которые описаны, например, в патентах США №№ 7635757 и № 8217149, публикации США № 2009/0317368 и публикации PCT №№ WO 2011/066389 и WO 2012/145493, положения которых также включены в настоящее описание посредством ссылки. Другие примеры антител к PD-L1 включают атезолизумаб (TECENTRIQ; RG7446) или дурвалумаб (IMFINZI; MEDI4736) или авелумаб (Bavencio). Также могут быть использованы антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые конкурируют с любым из данных известных в данной области техники антител или ингибиторов за связывание с PD-L1.

[0127] В определенных вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой BMS-936559 (ранее 12A4 или MDX-1105) (см., например, патент США № 7,943,743; WO 2013/173223). В других вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой MPDL3280A (также известно как RG7446 и атезолизумаб) (см., например, Herbst *et al.* 2013 *J Clin Oncol* 31 (Suppl): 3000; Патент США № 8,217,149), MEDI4736 (Khleif, 2013, In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802) или MSB0010718C (также называемое авелумаб (Avelumab); см. US 2014/0341917). В некоторых вариантах осуществления антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с человеческим PD-L1 или связываются с той же эпитопной областью человеческого PD-L1, что и вышеупомянутые анти-PD-L1-антитела, представляют собой mAb. Для введения субъектам-людям данные перекрестно-конкурирующие антитела могут быть химерными антителами или могут быть гуманизированными или человеческими антителами. Такие химерные, гуманизированные или человеческие mAb могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело выбрано из группы, состоящей из BMS-936559 (также известен как 12A4, MDX-1105; см., например,

патент США № 7,943,743 и WO 2013/173223), атезолизумаба (Roche).; также известен как TECENTRIQ®; MPDL3280A, RG7446; см. US 8,217,149; см. также, Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31 (Suppl): 3000), дурвалумаба (AstraZeneca; также известен как IMFINZI™, MEDI-4736).; см. WO 2011/066389), авелумаба (Pfizer; также известен как BAVENCIO®, MSB-0010718C; см. WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; см. WO2013/181634), CX-072 (Cytomx; см. WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; см. Zhang et al., Cell Discov. 7: 3 (март 2017 г.), LY3300054 (Eli Lilly Co.; см., например, WO 2017/034916) и CK-301 (Checkpoint Therapeutics; см. Gorelik et al., AACR: Abstract 4606 (Apr 2016)).

[0128] В определенных вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой атезолизумаб (TECENTRIQ®). Атезолизумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом IgG1 к PD-L1.

[0129] В определенных вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой дурвалумаб (IMFINZI™). Дурвалумаб представляет собой человеческое моноклональное каппа-антитело IgG1 к PD-L1.

[0130] В определенных вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой авелумаб (BAVENCIO®). Авелумаб представляет собой человеческое моноклональное анти-PD-L1-антитело лямбда-IgG1.

[0131] В других вариантах осуществления моноклональное анти-PD-L1-антитело выбрано из группы, состоящей из 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1 и любой их комбинации.

[0132] Анти-PD-L1-антитела, применяемые в раскрытых способах, также включают выделенные антитела, которые специфически связываются с человеческим PD-L1 и конкурируют друг с другом за связывание с человеческим PD-L1 с любым анти-PD-L1-антителом, раскрытым в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител к PD-L1, описанных в настоящем описании, например, атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб. Способность антител к перекрестной конкуренции за связывание с антигеном указывает на то, что данные антитела связываются с одной и той же эпитопной областью антигена и стерически препятствуют связыванию других перекрестно-конкурирующих антител с данной конкретной эпитопной областью.

Данные перекрестно-конкурирующие антитела должны иметь функциональные свойства, очень похожие на свойства эталонного антитела, например, атезолизумаба и/или авелумаба, в силу их связывания с тем же эпитопом области PD-L1. Перекрестно-конкурирующие антитела могут быть легко идентифицированы на основании их способности к перекрестной конкуренции с атезолизумабом и/или авелумабом в стандартных анализах связывания PD-L1, таких как анализ Biacore, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223).

[0133] В определенных вариантах осуществления антитела, которые вступают в перекрестную конкуренцию за связывание с человеческим PD-L1 или связываются с той же эпитопной областью человеческого анти-PD-L1-антитела, что и атезолизумаб, дурвалумаб и/или авелумаб, являются моноклональными антителами. Для введения субъектам-людям данные перекрестно-конкурирующие антитела представляют собой химерные антитела, сконструированные антитела или гуманизированные антитела или человеческие антитела. Такие химерные, сконструированные, гуманизированные или человеческие моноклональные антитела могут быть получены и выделены способами, хорошо известными в данной области техники.

[0134] Анти-PD-L1-антитела, применяемые в способах раскрытого изобретения, также включают антигенсвязывающие части вышеупомянутых антител. Было наглядно продемонстрировано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела.

[0135] Анти-PD-L1-антитела, подходящие для применения в раскрытых способах или композициях, представляют собой антитела, которые связываются с PD-L1 с высокой специфичностью и аффинностью, блокируют связывание PD-1 и ингибируют иммуносупрессивный эффект сигнального пути PD-1. В любой из композиций или способов, раскрытых в настоящем описании, «антитело» к PD-L1 включает антигенсвязывающую часть или фрагмент, который связывается с PD-L1 и проявляет функциональные свойства, аналогичные свойствам целых антител, в ингибировании связывания рецептора и положительной регуляции иммунной системы. В определенных вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело или его антигенсвязывающая часть перекрестно конкурируют с

атезолизумабом, дурвалумабом и/или авелумабом за связывание с человеческим PD-L1.

Ид. Иммунотерапевтические средства

[0136] «Иммунотерапевтическое средство» и «иммуноонкологические препараты», используемые в настоящем описании, включают любое средство, соединение или биологическое средство, которое способно модулировать иммунную систему хозяина. Иммунотерапевтическое средство может представлять собой ингибитор контрольной точки иммунного ответа, энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа. Иммунотерапевтические средства, описанные в настоящем описании, могут применяться в комбинации с одним или несколькими дополнительными иммунотерапевтическими средствами (например, анти-PD-1-антитело и анти-LAG-3-антитело).

[0137] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки иммунного ответа. Неограничивающие примеры таких иммунотерапевтических средств включают:

(i) антагонист CTLA-4 (CD152) (например, YERVOY® (ипилидумаб) (патент США № 698420); тремелидумаб (ранее тицилидумаб и CP-675,206); AGEN-1884 и ATOR-1015 (анти-OX40- и анти-CTLA-4-биспецифичное антитело)) Человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с CTLA-4 с высокой аффинностью, были раскрыты в патенте США № 6984202. Другие моноклональные антитела против CTLA-4 были описаны, например, в патентах США №№ 5977318, 6051227, 6883736 и 7034121, а также в международных публикациях WO 2012/122444, WO 2007/113648, WO 2016/196237 и WO 2000/037504.

(ii) антагонист TIM-3 (HAVCR2) (например, TSR-022 и LY3321367);

(iii) антагонист TIGIT (иммунорецептор Т-клеток с доменами Ig и ITIM) (например, BMS-986207, OMP-313M32, COM902 (CGEN-15137) и AB154);

(iv) антагонист IDO1 (индолеамин-2,3-диоксигеназы 1) (например, индоксимод (NLG8189, 1-метил-D-TRP), эпакадостат (INCB-024360), КНК2455, PF-06840003 (публикация РСТ № WO 2016/181348 A1), производные пирролидин-2,5-диона

(публикация PCT № WO 2015/173764 A1), навоксимод (navoximod) (RG6078, GDC-0919, NLG919) и BMS-986205 (F001287));

(v) антагонист KIR (иммуноглобулин-подобный рецептор клетки-киллера) (например, лирилумаб (I-7F9, BMS-980615 или IPH2101) и IPH4102 (моноклональное антитело к KIR3DL2));

(vi) антагонист TDO (триптофан-2,3-диоксигеназы) (например, производные 4-(индол-3-ил)пиразола (патент США № 9126984 B2 и публикация США № 2016/0263087 A1); производные 3-замещенного индола (публикации PCT №№ WO 2015140717 A1, WO 2017025868 A1, WO 2016147144 A1), производные 3-(индол-3-ил)пиридина (публикация США № 20150225367 A1 и публикация PCT № WO 2015121812 A1);

(vii) двойной антагонист IDO/TDO (например, низкомолекулярные двойные ингибиторы IDO/TDO, как раскрыто в публикациях PCT № WO 2015150097 A1, WO 2015082499 A2, WO 2016026772 A1, WO 2016071283 A1, WO 2016071293 A2 и WO 2017007700 A1);

(viii) антагонист CD40 (например, Lineage BMS3h-56 (патент США № 9,475,879), люкатумумаб (HCD122 и CHIR-12.12), CHIR-5.9 и дазетузумаб (huS2C6, PRO 64553, RG 3636, SGN 14, SGN-40));

(ix) антагонист аденозинового рецептора A2a (A2aR) (например, CPI-444, PBF-509, истрадефиллин (KW-6002), преладенант (SCH420814), тозаданант (SYN115), випаденант (BIB014), HTL-10714 ST1515, ST1515, ST15, SCH442416, SCH58261, ZM241385 и AZD4635 (низкомолекулярный ингибитор A2aR));

(x) антагонист VISTA (V-домен иммуноглобулин (Ig)-содержащий супрессор активации Т-клеток) (например, CA-170 (анти-PD-L1/L2 и анти-VISTA малая молекула) и JNJ-61610588);

(xi) антагонист CEACAM1 (CD66a) (например, CM-24 (МК-6018));

(xii) антагонист CEA (карциноэмбриональный антиген) (например, цергутузумаб амуналейкин (RG7813, RO-6895882), RG7802 (RO6958688));

(XIII) антагонист CD47 (например, HuF9-G4, CC-90002, TTI-621, ALX148, NI-1701, NI-1801, SRF231 и Effi-DEM);

(xiv) антагонист PVRIG (связанный с рецептором полиовируса иммуноглобулиновый домен, CD122R) (например, COM701);

- (xv) антагонист GARP (glycoprotein A repetitions predominant; гликопротеин А с преобладающими повторами) (например, ARGX-115);
- (xvi) агонист STING (стимулятор генов IFN) (например, 2'- или 3'- монофторзамещенные или 2'3'-дифторзамещенные со смешанной связью 2',5' – 3',5'-циклические динуклеотиды (публикация РСТ № WO 2017/075477 A1); 2'- фторзамещенные, бис-3',5'-циклические-динуклеотиды и 2',2"- diF-Rp,Rp,бис-3',5'-циклические динуклеотиды (публикация РСТ № WO 2016/145102 A1) и фторированные циклические динуклеотиды (публикация РСТ № WO 2016/096174 A1);
- (xvii) агонист CD20 (например, RITUXAN® и ABP 798);
- (xviii) антагонист CD80 (например, галиксимаб (IDEC-114) и AV 1142742 (RhuDex);
- (xix) антагонист CD86; а также
- (xx) антагонист CD96.

- [0138]** В другом варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой стимулятор или энхансер контрольной точки иммунитета. Неограничивающие примеры таких иммунотерапевтических средств включают:
- (i) агонист CD28 (например, TGN1412 (антитело к CD28) и JCAR015 (анти-CD19-CD28-zeta модифицированный химерный антигенный рецептор));
 - (ii) агонист CD80 или CD86 (например, слитая конструкция CTLA4-Ig (CTLA-4-IgG4m, RG2077 или RG1046); ORENCIA® (абатацепт или BMS-188667) и MGN1601;
 - (iii) агонист ICOS или ICOS-лиганда (например, BMS986226, MEDI-570, GSK3359609, JTX-2011 и AMG 570);
 - (iv) агонист 4-1BB (CD137) (например, урелумаб и PF-05082566);
 - (v) агонист OX40 (CD134 или TNFRS4) (например, таволиксизумаб (MEDI-0562); погализумаб (MOXR0916, RG7888); GSK3174998; ATOR-1015 (биспецифичное анти-OX40-антитело и анти-CTLA-4); MEDI-638; MEDI-6469; BMS 986178; PF-04518600 и клетки GINAKIT (iC9-GD2-CD28-OX40-экспрессирующие Т-лимфоциты));
 - (vi) агонист CD27 (например, варилумаб (CDX-1127));

(vii) агонист CD40 (например, ADC-1013 (JNJ-64457107), RG7876 (RO-7009789), HuCD40-M2; APX005M (EPI-0050) (патент США № 9556278); Chi Lob 7/4 (IgG1 химерное моноклональное антитело-агонист CD40));

(viii) агонист CD70 (например, ARGX-110); а также

(ix) агонист GITR (например, BMS-986156, TRX518, GWN323, INCAGN01876 и MEDI1873).

[0139] В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой цитокин, такой как хемокин, интерферон (например, интерферон-гамма), интерлейкин (например, альдеслейкин (рекомбинантный аналог IL-2 с иммунорегуляторной и противоопухолевой активностями), тоцилизумаб (антитело к рецептору IL-6)); лимфокин или член семейства факторов некроза опухолей (TNF) (например, АТОР-1016, АBBV-621 и адалимумаб). Примеры других иммунотерапевтических средств включают: антагонист CSF1R (рецептор колониестимулирующего фактора 1, CD115) (например, эмактузумаб); агонист Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) (например, агатолиמוד натрия); агонист CD160 (NK1) (например, BY55); антагонист CD73 (5'-нуклеотидаза или экто-5'-нуклеотидаза) (например, MEDI9447); антагонист iNOS (индуцибельной NO-синтазы, NOS2) (например, N-ацетилцистеин (NAC), аминогуанидин, метиловый эфир L-нитроаргинина, *S,S*-1,4-фенилен-*бис*(1,2-этанндиил)*бис*-изотиомочевину); и антагонист SHP-1 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1; Src-гомологичной 2-домен-содержащей белковой тирозинфосфатазы 1) (см. Watson *et al.*, *Biochem Soc Trans* 44 (2): 356-362 (2016)).

III. Фармацевтические композиции

[0140] Фармацевтические композиции, подходящие для введения пациентам-людям, обычно готовят для парентерального введения, например, в жидком носителе, или подходящими для разведения в жидкий раствор или суспензию для внутривенного введения.

[0141] Как правило, такие композиции обычно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Как используется в настоящем описании, термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный государственным регулирующим органом или указанный в Фармакопее США или другой

общепризнанной фармакопее для применения на животных, особенно, на людях. Термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или носителю, с которым вводят соединение. Такими фармацевтическими носителями могут быть 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, рицинолеат полиэтиленгликоля глицерина и тому подобное. В качестве носителей могут быть использованы вода или водный физиологический раствор и водные растворы декстрозы и глицерина, особенно, для растворов для инъекций (например, содержащие анти-PD-1-антитело, анти-LAG-3-антитело и/или другое иммунотерапевтическое средство). Жидкие композиции для парентерального введения могут быть приготовлены для введения инъекцией или непрерывной инфузией. Пути введения инъекцией или инфузией включают внутривенный, внутривентрикулярный, внутримышечный, интратекальный и подкожный. В одном варианте осуществления композицию, содержащую анти-PD-1-антитело, анти-LAG-3-антитело и иммунотерапевтическое средство, вводят внутривенно (например, в отдельных составах или вместе (в одном и том же составе или в отдельных составах)).

IV. Группы пациентов

[0142] В настоящем изобретении обеспечены клинические способы лечения раковых солидных опухолей (например, прогрессирующих рефректорных солидных опухолей) у пациентов с использованием комбинации из анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и дополнительного иммунотерапевтического средства.

[0143] Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить с применением способов по изобретению, включают рак печени, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, рак молочной железы полости рта, рак легких - включая мелкоклеточный мелкоклеточный рак легких, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак почки, рак матки, рак яичника, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному

эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, рак вульвы, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль оси спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, связанные с окружающей средой раки, включая раки, индуцированные асбестом, гематологические злокачественные новообразования, включая, например, множественную миелому, В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, неходжкинские лимфомы, острую миелоидную лимфому, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, лимфому клеток мантии, острый лимфобластный лейкоз, грибовидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, а также любую комбинацию упомянутых видов рака. Настоящее изобретение также применимо к лечению метастатических раков.

[0144] В одном варианте осуществления пациент-человек страдает от немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) или связанного с вирусной инфекцией рака (например, опухоль, связанная с вирусом папилломы человека (HPV; human papilloma virus) или аденокарциномы желудка. В конкретном варианте осуществления связанная с HPV опухоль представляет собой HPV+ рак головы и шеи (head and neck cancer (HNC)). В другом конкретном варианте осуществления аденокарцинома желудка связана с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus (EBV)).

[0145] Пациенты могут быть проверены или выбраны из-за одного или более из описанных выше клинических признаков до, во время или после лечения.

V. Комбинированная терапия

- [0146] Комбинированные терапии, обеспеченные в настоящем изобретении, включают введение анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и другого иммунотерапевтического средства, которое блокирует ингибирующий иммунный рецептор (например, рецептор, который после связывания с его природным лигандом ингибирует/нейтрализует активность, такую как цитотоксическая активность), для лечения субъектов, имеющих злокачественные опухоли (например, рефрактерные солидные опухоли поздней стадии).
- [0147] В одном варианте осуществления изобретение относится к антителу к LAG-3, антителу к PD-1 и другому иммунотерапевтическому средству в комбинации, в соответствии с определенной схемой клинической дозировки, для лечения субъектов, имеющих злокачественную опухоль (например, рефрактерную солидную опухоль поздней стадии). В конкретном варианте осуществления анти-LAG-3-антитело представляет собой BMS-986016. В другом варианте осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой BMS-936558. В другом варианте осуществления режимы дозировки регулируют так, чтобы обеспечить оптимальный желаемый ответ (например, эффективный ответ).
- [0148] Как используется в настоящем описании, добавочное или комбинированное введение (совместное введение) включает в себя одновременное введение соединений в одной и той же или другой лекарственной форме или раздельное введение соединений (например, последовательное введение). Таким образом, анти-LAG-3-антитело, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство могут быть введены одновременно в виде одной композиции. В качестве альтернативы, анти-LAG-3-антитело, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство могут быть приготовлены для раздельного введения и вводиться одновременно или последовательно (например, одно антитело вводят в течение около 30 минут перед введением второго антитела) и в любом порядке.
- [0149] Например, анти-PD-1-антитело можно вводить в первую очередь с последующим (например, сразу после) введением анти-LAG-3-антитела и/или иммунотерапевтического средства. В одном варианте осуществления ингибитор

сигнального пути PD-1 вводят до введения анти-LAG-3-антитела и/или иммунотерапевтического средства. В другом варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1 вводят после введения анти-LAG-3-антитела и/или иммунотерапевтического средства. В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитела, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство вводят одновременно. Такое одновременное или последовательное введение предпочтительно приводит к тому, что у пациентов, подвергаемых лечению, одновременно присутствуют все три компонента.

VI. Протоколы лечения

[0150] Подходящие протоколы лечения для лечения злокачественной опухоли у пациента-человека включают, например, введение пациенту эффективного количества каждого из:

(a) анти-LAG-3-антитела, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5,

(b) анти-PD-1-антитела, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21,

(c) иммунотерапевтического средства, причем данный способ включает по меньшей мере один цикл введения, где цикл составляет период из восьми недель, причем для каждого из упомянутого по меньшей мере одного цикла по меньшей мере четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в фиксированной дозе, составляющей около 1, 3, 10, 20, 50, 80, 100, 130, 150, 180, 200, 240 или 280 мг, по меньшей мере четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в фиксированной дозе, составляющей около 50, 80, 100, 130, 150, 180, 200, 240 или 280 мг, и по меньшей мере четыре дозы иммунотерапевтического средства вводят в

постоянной дозе, составляющей около. В другом варианте осуществления четыре дозы анти-LAG-3-антитела вводят в дозе, составляющей 0,01, 0,03, 0,25, 0,1, 0,3, 1 или 3, 5, 8 или 10 мг/кг массы тела, четыре дозы анти-PD-1-антитела вводят в дозе, составляющей 0,1, 0,3, 1, 3, 5, 8 или 10 мг/кг массы тела, и четыре дозы иммунотерапевтического средства вводят в постоянной дозе около.

[0151] В одном варианте осуществления доза анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и/или иммунотерапевтического средства рассчитывают на массу тела, например, мг/кг массы тела. В другом варианте осуществления доза анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и/или иммунотерапевтического средства представляет собой постоянную фиксированную дозу. В другом варианте осуществления доза анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и/или иммунотерапевтического средства изменяется с течением времени. Например, анти-LAG-3-антитело, PD-1-антитело и/или иммунотерапевтическое средство можно первоначально вводить в высокой дозе, и дозу можно снижать с течением времени. В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитело, ингибитор сигнального пути PD-1 и/или иммунотерапевтическое средство первоначально вводят в низких дозах и увеличивают дозу с течением времени.

[0152] В другом варианте осуществления количество анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и/или вводимого иммунотерапевтического средства является постоянным для каждой дозы. В другом варианте осуществления количество вводимого антитела и/или иммунотерапевтического средства изменяется с каждой дозой. Например, поддерживающая (или последующая) доза антитела и/или иммунотерапевтического средства может быть выше или такой же, как нагрузочная доза, которую вводят вначале. В другом варианте осуществления поддерживающая доза антитела и/или иммунотерапевтического средства может быть ниже или такой же, как нагрузочная доза.

[0153] В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитело, ингибитор сигнального пути PD-1 и/или иммунотерапевтическое средство приготовлены для внутривенного введения. В одном варианте осуществления анти-LAG-3-антитело вводят в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла. В другом варианте осуществления анти-LAG-3-антитело вводят в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла. В некоторых

вариантах осуществления терапевтическое средство вводят в дни 1, 15, 29 и 43 из каждого цикла.

- [0154] В других вариантах осуществления анти-LAG-3-антитело, ингибитор сигнального пути PD-1 и/или иммунотерапевтическое средство вводят один раз в неделю, один раз каждые две или три недели, один раз в месяц или до тех пор, пока наблюдается клинический эффект, или до тех пор, пока не будет получен полный ответ, подтвержденное прогрессирующее заболевание или нерегулируемая токсичность.
- [0155] В другом варианте осуществления цикл введения составляет восемь недель, которые могут быть повторены, по мере необходимости. В другом варианте осуществления лечение состоит из до 12 циклов.
- [0156] В другом варианте осуществления 4 дозы ингибитора сигнального пути PD-1 вводят за восемь недель цикла. В другом варианте осуществления 4 дозы ингибитора сигнального пути PD-1 вводят вводят за восемь недель цикла. В некоторых вариантах осуществления 4 дозы терапевтического средства вводят вводят за восемь недель цикла.
- [0157] В другом варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1, анти-LAG-3-антитело и/или иммунотерапевтическое средство вводят в качестве первой линии лечения (например, первичное или первое лечение). В другом варианте осуществления ингибитор сигнального пути PD-1, анти-LAG-3-антитело и/или иммунотерапевтическое средство вводят в качестве второй линии лечения (например, после первичного или первого лечения, включая случаи после того, как возникли рецидивы и/или где не удалось первое лечение).
- [0158] В другом аспекте изобретение относится к любому из вышеупомянутых вариантов осуществления, в котором анти-PD-1-антитело заменено анти-PD-1-антителом или анти-PD-L2-антителом или объединено с анти-PD-1-антителом или анти-PD-L2-антителом.

VII. Результаты

- [0159] У пациентов, которых лечили в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, предпочтительно наблюдается улучшение по меньшей мере одного проявления рака. В одном из вариантов осуществления улучшение

измеряется уменьшением количества и/или размеров измеряемых опухолевых поражений. В другом варианте осуществления опухолевые поражения могут быть измерены на изображениях, полученных рентгенографией или КТ (компьютерная томография) или МРТ (магнитно-резонансная томография) грудной клетки. В другом варианте осуществления цитологическое или гистологическое исследование может быть использовано для оценки чувствительности к терапии.

[0160] В одном варианте осуществления у пациента, которого лечили, проявляется полный ответ (complete response (CR)), частичный ответ (partial response (PR)), стабильное заболевание (stable disease (SD)), связанное с иммунным ответом полное заболевание (immune-related complete disease (irCR)), связанный с иммунным ответом частичный ответ (immune-related partial response (irPR)) или связанное с иммунным ответом стабильное заболевание (immune-related stable disease (irSD)). В другом варианте осуществления у пациента, которого лечили, предпочтительно наблюдается уменьшение размеров опухоли и/или снижение скорости роста, т.е. подавление роста опухоли. В другом варианте осуществления уровень пролиферации нежелательных клеток снижается или подавляется. В еще одном варианте осуществления возможно следующее из одного или более явлений: число раковых клеток может быть уменьшено; размер опухоли может быть уменьшен; инфильтрация раковых клеток в периферические органы может быть подавлена, заторможена, замедлена или остановлена; метастазирование опухолей может быть замедлено или подавлено; рост опухоли может быть подавлен; рецидив опухоли можно предотвратить или отсрочить; один или более из симптомов, связанных с раком, может быть облегчен в определенной степени.

[0161] В других вариантах осуществления введение эффективных количеств анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтического средства в соответствии с любым из способов, обеспеченных в настоящем изобретении, производит по меньшей мере один терапевтический эффект, выбранный из группы, состоящей из уменьшения размера опухоли, уменьшения числа метастатических поражений, появляющихся в течение долгого времени, полной ремиссии, частичной ремиссии или стабилизации заболевания. В других вариантах осуществления изобретения способы лечения производят лучшую сопоставимую частоту клинической эффективности (Clinical benefit rate) (CBR = CR

+ PR + SD \geq 6 месяцев), чем частота клинической эффективности, достигаемая с помощью анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 или иммунотерапевтического средства в отдельности. других вариантах осуществления улучшение частоты клинической эффективности составляет около 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или более, по сравнению с анти-LAG-3-антителом, ингибитором сигнального пути PD-1 или иммунотерапевтическим средством в отдельности.

VIII. Наборы и единичные дозированные формы

[0162] Настоящее изобретение также относится к наборам, которые включают фармацевтическую композицию, содержащую анти-LAG-3-антитело (например, BMS-986016), ингибитор сигнального пути PD-1 (например, BMS-936558), иммунотерапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель, в терапевтически эффективном количестве, адаптированном для применения в предыдущих способах. Наборы также необязательно могут включать инструкции, например, содержащие графики введения, чтобы позволить практикующему специалисту (например, врач, медсестра или пациент), которые вводят композицию, содержащуюся в нем, введение композиции пациенту, имеющему рак (например, солидную опухоль). В набор также может включаться шприц.

[0163] Необязательно, наборы включают в себя несколько упаковок дозированных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит эффективное количество анти-LAG-3-антитела, ингибитора сигнального пути PD-1 и/или иммунотерапевтического средства для однократного введения в соответствии со способами, предусмотренными выше. Приборы и устройства, необходимые для введения фармацевтической композиции(й), также могут быть включены в наборы. Например, набор может обеспечить один или несколько предварительно заполненных шприцев, содержащих эффективное количество анти-LAG-3-антитела, анти-PD-1-антитела и/или иммунотерапевтического средства.

[0164] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору для лечения солидной опухоли у пациента - человека, причем данный набор включает, например:

(a) дозу анти-LAG-3-антитела, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5;

(b) дозу ингибитора сигнального пути PD-1, такого как антитело, содержащее домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO:19, и домены CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющей последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21;

(c) дозу иммунотерапевтического средства; а также

(d) инструкции по применению анти-LAG-3-антитела, ингибитора пути против PD-1 и иммунотерапевтического средства в способах, описанных в настоящем документе.

[0165] Следующие примеры являются только иллюстративными и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем настоящего раскрытия в любом случае, так как многие варианты и эквиваленты будут очевидны для специалистов в данной области техники при чтении настоящего описания.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Лечение злокачественной опухоли монотерапией ниволумабом в сравнении с лечением ниволумаб + BMS 986016 (анти-LAG-3-антитело) + иммунотерапевтическое средство

[0166] Чтобы определить, наблюдается ли улучшение в общей выживаемости (ОС) по сравнению с монотерапией ниволумабом, фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию ниволумаба, BMS 986016 и иммунотерапевтического средства, проверяют у пациентов с рецидивирующими метастатическими опухолями. Проводится формальное попарное сравнение ОС среди экспериментальных групп (то есть монотерапия ниволумабом и комбинированная терапия ниволумаб + BMS 986016 + иммунотерапевтическое средство).

[0167] В исследовании также сравнивается выживаемость без прогрессирования (progression-free survival (PFS)) и объективный коэффициент ответа (objective response rate (ORR)), основанные на оценке слепого независимого центрального обзора (Blinded Independent Central Review (BICR)) комбинации ниволумаба, BMS 986016 и иммунотерапевтического средства («комбинированная терапия») и монотерапии ниволумабом у пациентов с рецидивирующей метастазирующей опухолью. Оцениваются различия в PFS и ORR между различными группами.

[0168] Другие цели исследования включают: 1) оценку общей безопасности и переносимости комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ниволумабом; 2) характеристику фармакокинетических свойств комбинированной терапии и изучение взаимосвязи между безопасностью воздействия и эффективностью воздействия; 3) характеристику иммуногенности комбинированной терапии; 4) характеристику иммунологических коррелятов комбинированной терапии; 5) оценку прогностических опухолевых и периферических биомаркеров клинического ответа на комбинированную терапию; и 6) оценку общего состояния здоровья с использованием индекса EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы у субъектов, получавших комбинированную терапию.

Способы

Дизайн исследования

[0169] Данное исследование представляет собой открытое рандомизированное исследование, состоящее из двух частей, у взрослых (старше 18 лет) мужчин и женщин с IV стадией или рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), PD-L1 положительный или отрицательный, ранее не лечились от прогрессирующего заболевания.

[0170] Ключевыми критериями включения являются: 1) статус работы ECOG, больше или равный 1; 2) Пациенты с гистологически подтвержденной стадией IV или рецидивирующим NSCLC (согласно гистологической классификации плоскоклеточного или неплоскоклеточного рака в соответствии с системой 7-й Международной ассоциации по изучению рака легкого), без предшествующей системной противораковой терапии (включая ингибиторы EGFR и ALK),

назначенной в качестве первичной терапии для прогрессирующего или метастатического заболевания; и 3) Заболевание, измеримое с помощью КТ или МРТ по критериям RECIST 1.1.

[0171] Ключевые критерии исключения включают: 1) Субъекты с известными мутациями EGFR, которые чувствительны к доступной целевой терапии ингибитором; 2) Субъекты с известными транслокациями ALK, которые чувствительны к доступной целевой терапии ингибитором; 3) Субъекты с нелеченными метастазами в ЦНС; 4) Субъекты с активным, известным или подозреваемым аутоиммунным заболеванием (субъектам с сахарным диабетом I типа, гипотиреозом, требующим только гормональной замены, кожными заболеваниями (такими как витилиго, псориаз или алопеция), не нуждающимся в системном лечении, или состояниями, которые, как ожидается, не повторятся при отсутствии внешнего триггера, разрешено регистрироваться); и 5) Субъекты с состоянием, требующим системного лечения кортикостероидами (> 10 мг в сутки эквивалента преднизона) или другими иммунодепрессантами в течение 14 дней после рандомизации (ингаляционные или местные стероиды и стероиды-заместители надпочечников > 10 мг суточного эквивалента преднизона разрешены в отсутствие активных аутоиммунных заболеваний).

[0172] Субъекты рандомизированы 1:1:1:1 и стратифицированы по гистологии (плоскоклеточный тип в сравнении с неплоскоклеточным типом) и статусу PD-L1. Статус PD-L1 определяется иммуногистохимическим (ИНС) окрашиванием белка PD-L1 в образце опухоли, представленном до рандомизации. Субъекты идентифицируются как PD-L1-положительные, если наблюдается большее или равное 5% окрашивания мембран опухолевых клеток в минимуме из ста оцениваемых опухолевых клеток, или PD-L1-отрицательные, если наблюдается менее 5% окрашивания мембран опухолевых клеток в минимуме из ста оцениваемых опухолевых клеток.

[0173] Субъекты получают открытое лечение от одной из двух групп исследования. График дозирования приведен в **таблице 1**.

Таблица 1. График дозирования*

	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя	5 неделя	6 неделя
Группа А: Ниволумаб 240 мг q 2 недели	1 день Ниволумаб		1 день Ниволумаб		1 день Ниволумаб	
Группа В: Ниволумаб 1 мг/кг + BMS 986016 1 мг/кг q 3 недели x4 ^a + Иммунотерапевтическое средство 1 мг/кг	1 день Ниволумаб + BMS 986016 + Иммунотерапевтическое средство			1 день Ниволумаб + BMS 986016 + Иммунотерапевтическое средство		

* Как ниволумаб, так и BMS 986016 могут быть введены в виде 30-минутных инфузий

^a продолжается до прогрессирования болезни, прекращения из-за неприемлемой токсичности, снятия с согласия или закрытия исследования

[0174] Оценка опухоли в ходе исследования начинается на 6-й неделе после рандомизации (± 7 дней) и проводится каждые 6 недель (± 7 дней) до 48-й недели. После 48-й недели оценка опухоли проводится каждые 12 недель (± 7 дней) до прогрессирования или прекращения лечения, в зависимости от того, что произойдет позже. Субъекты, получающие ниволумаб или комбинированную терапию после прогрессирования согласно критериям RECIST 1.1, определенного исследователем, также должны продолжать оценку опухоли, пока такое лечение не будет прекращено. Зачисление закончится после того, как около 1200 субъектов будут рандомизированы. Основной конечной точкой исследования является общее выживание (ОС). Ожидается, что продолжительность исследования от начала регистрации до анализа основной конечной точки ОС составит около 48 месяцев.

Группы исследования

Монотерапия ниволумабом (группа А)

[0175] Ниволумаб в дозе 240 мг вводят внутривенно (IV) в 1-й день каждого цикла в течение 30 минут каждые 2 недели до прогрессирования заболевания, прекращения приема из-за неприемлемой токсичности, отмены согласия или завершения исследования. Лечение после первоначального прогрессирования, определенного с помощью критериев оценки ответа при солидных опухолях RECIST 1.1, допускается, если субъект имеет положительные клинические результаты, оцененные исследователем, и переносит лечение. По завершении дозирования субъекты вступают в период последующего клинического наблюдения.

Комбинированная терапия Ниволумаб + BMS 986016 + Иммунотерапевтическое средство (Группа В)

[0176] Ниволумаб в дозе 1 мг/кг вводят внутривенно в течение 30 минут в сочетании с BMS 986016 в дозе 1 мг/кг и иммунотерапевтическим средством, вводимым внутривенно через 30 минут каждые 3 недели в течение четырех циклов до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отмены согласия или завершения исследования. Лечение после первоначального прогрессирования, определенного с помощью RECIST 1.1, допускается, если субъект имеет положительные клинические результаты, оцененные исследователем, и переносит лечение. По завершении дозирования субъекты вступают в период последующего клинического наблюдения.

Последующее лечение

[0177] Период последующего клинического наблюдения начинается после того, как принято решение прекратить полностью лечение пациента; это включает необязательное продолжение поддерживающей терапии. Субъекты, которые прекращают лечение по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, будут продолжать оценивать опухоль (если это клинически возможно) до прогрессирования заболевания или начала любой последующей терапии, в зависимости от того, что произойдет раньше. За субъектами наблюдают в отношении токсичности, связанной с лекарственными препаратами, до тех пор, пока данные токсичности не исчезнут, не вернуться к исходному уровню или не будут признаны необратимыми. Все нежелательные явления документируются в течение как минимум 100 дней после последней дозы исследуемого препарата. После завершения первых двух контрольных посещений за субъектами производится наблюдение каждые 3 месяца в отношении выживания.

Размер выборки

[0178] Около 1200 субъектов рандомизированы в 4 группы лечения в соотношении 1:1:1:1. Окончательный анализ проводится после того, как в контрольной группе происходят 257 событий, и данные события будут контролироваться вслепую независимым статистиком, поддерживающим DMC. Предполагая, что уровень неудачного скрининга составит 20%, по оценкам, приблизительно 1500 субъектов будут зачислены для того, чтобы иметь 1200 рандомизированных субъектов. При условии кусочно-постоянной скорости зачислений (8 субъектов/месяц в период времени от 1-го до 2-го месяца, 40 субъектов/месяц в период времени от 3-го до 4-го месяца, 85 субъектов/месяц в период времени от 5-го до 6-го месяца, 138 субъектов/месяц в период времени от 7-го до 8-го месяца, 170 субъектов/месяц после 8-го месяца), потребуются около 48 месяцев, чтобы получить необходимое количество смертных случаев для окончательного анализа ОС (14 месяцев для зачисления и 34 месяца для последующего наблюдения за выживаемостью).

Конечная точка

[0179] ОС является первичной конечной точкой для данного исследования. Если повышенная OS показана по меньшей мере для одного сравнения, подход поэтапного "входного контроля" основных вторичных конечных точек будет

применяться к дополнительным сравнениям экспериментальных и контрольных данных, как описано в плане статистического анализа. Основные вторичные конечные точки включают PFS и ORR на основе оценок BICR.

[0180] Каждый из трех первичных анализов ОС будет проводиться с использованием двустороннего логарифмического рангового критерия, стратифицированного по гистологическим данным и статусу PD-L1, у всех рандомизированных субъектов с использованием процедуры Хохберга (Hochberg) для устранения множественности. Отношения рисков (hazard ratios (HR)) и соответствующие двусторонние (1-скорректированная α) % доверительные интервалы (confidence intervals (CI)) будут оцениваться с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (Cox), с группой лечения как одной ковариатой, стратифицированной вышеупомянутыми факторами. Кривые зависимости ОС, медианы ОС с 95%-ными CI и уровни ОС на момент времени 12 и 24 месяца с 95%-ными CI будут оцениваться с использованием методологии Каплана-Мейера (Kaplan-Meier). Если повышенная ОС показана по меньшей мере для одного сравнения, подход поэтапного "входного контроля" основных вторичных конечных точек будет применяться к дополнительным сравнениям экспериментальных и контрольных данных, как описано в плане статистического анализа. Основные вторичные конечные точки будут испытаны в следующем иерархическом порядке:

1) Анализы PFS (на основе оценок BICR) будет проводиться с использованием двустороннего логарифмического рангового критерия, стратифицированного по гистологическим данным и статусу PD-L1, у всех рандомизированных субъектов с использованием процедуры Хохберга (Hochberg) для устранения множественности. HR и соответствующие двусторонние (1-скорректированная α) % CI будут оцениваться с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (Cox), с группой лечения как одной ковариатой, стратифицированной вышеупомянутыми факторами. Кривые зависимости ОС, медианы ОС с 95%-ными CI и уровни ОС на момент времени 6 и 12 месяцев с 95%-ными CI будут оцениваться с использованием методологии Каплана-Мейера.

2) Анализы ORR (на основе оценок BICR) будут проводиться с использованием двухстороннего теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)) со стратификацией в зависимости от статуса PD-L1 и гистологических данных для сравнения каждого из трех экспериментальных лечений с контрольной группой. Также будут рассчитываться связанные отношения

шансов и (1-скорректированная α) % CI. Кроме того, ORR и их соответствующие 95%-ные точные CI будут рассчитываться с использованием способа Клоппера-Пирсона (Clopper-Pearson) для каждой из четырех групп лечения.

3) Попарное сравнение ОС среди экспериментальных групп будет проводиться с использованием двустороннего логарифмического рангового критерия, стратифицированного по гистологическим данным и статусу PD-L1. HR и соответствующие двусторонние (1-скорректированная α) CI будут оцениваться с использованием модели пропорционального риска Кокса, как одной ковариатой, стратифицированной вышеупомянутыми факторами.

Анализ

- [0181]** Анализы экспрессии PD-L1 будут описательными. Распределение экспрессии PD-L1 будет рассмотрено на основе всей группы. Будут оцениваться потенциальные связи между экспрессией PD-L1 и показателями эффективности (ORR, OS и PFS). Если имеется указание значимой связи, дальнейшая оценка будет проводиться для изучения экспрессии PD-L1 в качестве прогностического биомаркера путем оценки эффекта взаимодействия между экспрессией PD-L1 и лечением.
- [0182]** Результаты покажут, улучшит ли комбинированная терапия (ниволумаб + BMS 986016 + иммунотерапевтическое средство) общую выживаемость (ОС) по сравнению с монотерапией ниволумабом.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO:1 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPS
LKSrvTlSLDTSKNQFSLKLRsvTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGLTVTVSSASTK
GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 2 Аминокислотная последовательность легкой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARF
SGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 3 Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи (VH); анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGS
TNSNPSLKSrvTlSLDTSKNQFSLKLRsvTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQ
GLTVTVSS

SEQ ID NO: 4 Нуклеотидная последовательность варибельной области тяжелой цепи (VH); анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

caggtgcagctacagcagtggggcccagcaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcac
ctgctgctgtctatgggtgggtccttcagtgattactactggaactggatccgccagccccag
ggaaggggctggagtggttggtggaaatcaatcatcgtggaagcaccactccaaccgctcc
ctcaagagtcgagtcaccctatcactagacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgag
gtctgtgaccgccgacacggctgtgtattactgtgcggttgatagtgactacgagt
acaactggttcgaccctggggccagggaaaccctggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 5 Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи (VL); анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARF
SGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIK

SEQ ID NO: 6 Нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи (VL); анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

gaaattgtgttgacacagctctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccct
ctcctgcagggccagtcagagtagtagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggcc
aggctcccaggctcctcatctatgatgcacccaacagggccactggcatcccagccaggttc
agtggcagtggtctgggacagacttactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattt

tgacagtttattactgtcagcagcgtagcaactggcctctcacttttggccaggggaccaacc
 tggagatcaaa

SEQ ID NO: 7 Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

DYYWN

SEQ ID NO: 8 Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

EINHRGSTNSNP SLKS

SEQ ID NO: 9 Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

GYS DYEYNWFDP

SEQ ID NO:10 Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

RASQSISSYLA

SEQ ID NO:11 Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

DASNRAT

SEQ ID NO:12 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

QQRSNWPLT

SEQ ID NO:13 Аминокислотная последовательность человеческого LAG-3

MWEAQFLG LLLFLQPLWVAPVKPLQPGA E V P V V W A Q E G A P A Q L P C S P T I P L Q D L S L L R R A G V T
 W Q H Q P D S G P P A A A P G H P L A P G P H P A A P S S W G P R P R R Y T V L S V G P G G L R S G R L P L Q P R V Q L D E
 R G R Q R G D F S L W L R P A R R A D A G E Y R A A V H L R D R A L S C R L R L R L G Q A S M T A S P P G S L R A S D W V I
 L N C S F S R P D R P A S V H W F R N R G Q G R V P V R E S P H H H L A E S F L F L P Q V S P M D S G P W G C I L T Y R D G
 F N V S I M Y N L T V L G L E P P T P L T V Y A G A G S R V G L P C R L P A G V G T R S F L T A K W T P P G G G P D L L V T
 G D N G D F T L R L E D V S Q A Q A G T Y T C H I H L Q E Q Q L N A T V T L A I I T V T P K S F G S P G S L G K L L C E V T
 P V S G Q E R F V W S S L D T P S Q R S F S G P W L E A Q E A Q L L S Q P W Q C Q L Y Q G E R L L G A A V Y F T E L S S P G
 A Q R S G R A P G A L P A G H L L L F L T L G V L S L L L L V T G A F G F H L W R R Q W R P R R F S A L E Q G I H P P Q A Q
 S K I E E L E Q E P E P E P E P E P E P E P E P E P E Q L

SEQ ID NO:14 Эпитоп LAG-3

P G H P L A P G

SEQ ID NO:15 Эпитоп LAG-3

H P A A P S S W

SEQ ID NO:16 Эпитоп LAG-3

P A A P S S W G

SEQ ID NO:17 Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPL
APCSRS
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK
TYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:18 Аминокислотная последовательность легкой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARF
SGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYLSLSTLTKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:19 Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи (VH); анти-PD-1 mAb (BMS936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTLTVSS

SEQ ID NO: 20 Нуклеотидная последовательность варибельной области тяжелой цепи (VH); анти-PD-1 mAb (BMS936558)

caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactcga
ctgtaaagcgtctggaatcaccttcagtaactctggcatgcactgggtccgccaggctccag
gcaaggggctggagtgggtggcagttatttggtatgatggaagtaaaagatactatgcagac
tccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtttctgcaaat
gaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgacaacacgacgactactggg
gccagggaaaccctggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO: 21 Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи (VL); анти-PD-1 mAb (BMS936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARF
SGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 22: Нуклеотидная последовательность варибельной области легкой цепи (VL); анти-PD-1 mAb (BMS936558)

gaaattgtgttgacacagctctccagccaccctgtctttgtctccaggggaagagccaccct
ctcctgcagggccagtcagagtgtagtagttagttagcctggtaccaacagaaacctggcc
aggctcccaggtcctcatctatgatgcacccaacagggccactggcatcccagccaggttc
agtggcagtggtctgggacagacttactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattt
tgcagtttattactgtcagcagagtagcaactggcctcggacgttcggccaagggaccaagg
tggaatcaaa

SEQ ID NO: 23. Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

NSGMH

SEQ ID NO: 24 Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

VIWYDGSKRYYADSVKG

SEQ ID NO: 25 Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

NDDY

SEQ ID NO: 26 Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 27. Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

DASNRAT

SEQ ID NO: 28 Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; анти-PD-1 mAb (BMS936558)

QQSSNWPRT

SEQ ID NO: 29 Полная последовательность человеческого PD-1

agtttcccttccgctcacctccgcctgagcagtgaggagaaggcggcactctggtggggctgct
 ccaggcatgcagatcccacaggcgccctggccagtcgtctgggcgggtgctacaactgggctg
 gcgccaggatggttcttagactccccagacaggccctggaacccccaccttcttcccag
 ccctgctcgtggtgaccgaaggggacaacgccaccttcacctgcagcttctccaacacatcg
 gagagcttcgtgctaaactggtaccgcatgagccccagcaaccagacggacaagctggccgc
 ctccccgaggaccgcagccagcccggccaggactgccgcttccgtgtcacacaactgcca
 acgggcgtgacttccacatgagcgtggtcagggcccgcgcaatgacagcggcacctacctc
 tgtggggccatctccctggccccaaggcgcagatcaaagagagcctgcgggagagctcag
 ggtgacagagagaagggcagaagtgccacagcccaccccagcccctcacccaggccagccg
 gccagttccaaaccctggtggtggtgctcgtgggcggcctgctgggcagcctggtgctgcta
 gtctgggtcctggccgtcatctgctcccggccgcacgagggacaataggagccaggcgcac
 cggccagcccctgaaggaggaccctcagccgtgcctgtgttctctgtggactatggggagc
 tggatttccagtggtgagagaagaccccggagcccccgctgccctgtgtccctgagcagacg
 gagtatgccaccattgtctttcctagcggaatgggcacctcatcccccgccgcaggggctc
 agccgacggccctcggagtgcccagccactgaggcctgaggatggacactgctcttggcccc
 tctgaccggcttcttggccaccagtgttctgcagaccctccaccatgagcccgggtcagcg
 catttctcaggagaagcaggcaggggtgcaggccattgcaggccgtccaggggctgagctgc
 ctgggggagaccggggctccagcctgcaccctgcaccaggcacagccccaccacaggactcat
 gtctcaatgcccacagtgagcccaggcagcaggtgtcacccgtcccctacagggagggccaga
 tgcagtcactgcttcaggctcctgccagcacagagctgcctgcgtccagctccctgaatctct
 gctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctg
 cctgacgccccggagcctcctgcctgaacttgggggctgggtggagatggccttggagcagc
 caaggtgcccctggcagtggtatcccgaacgccctggacgcagggcccaagactgggcaca
 ggagtgggaggtacatggggctggggactccccaggagtatatctgctccctgcaggcctaga
 gaagtttcaggggaaggtcagaagagctcctggctgtggtgggcagggcaggaaacccctccc
 accttacacatgcccaggcagcacctcaggcccttctgtggggcaggggaagctgaggcagta

agcgggagggcagagctggaggcctttcaggccagccagcactctggcctcctgccgcca
 ttccaccccagcccctcacaccactcgggagagggacatcctacgggtcccaagggtcaggagg
 gcagggctggggttgactcaggccccctcccagctgtggccacctgggtggtgggagggcaga
 agtgcaggcacctagggcccccatgtgcccacctgggagctctccttggaaccattcct
 gaaattatttaaaggggttgccgggctcccaccaggcctgggtgggaaggtacaggcggt
 cccccggggcctagtacccccgctggcctatccactcctcacatccacacactgcaccccc
 actcctggggcagggccaccagcatccaggcggccagcaggcacctgagtggtgggacaag
 ggatcccccttccctgtggttctattatattataattataattaataatgagagcatgct

SEQ ID NO: 30: Нуклеотидная последовательность тяжелой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

cagggtgcagctacagcagtggggagcaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcac
 ctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgattactactggaactggatccgccagccccag
 ggaaggggctggagtgattggggaaatcaatcatcgtggaagcaccaactccaaccggtcc
 ctcaagagtcgagtcaccctatcactagacacgtccaagaaccagttctcctgaagctgag
 gtctgtgaccgccgagcagcggctgtgtattactgtgcttggatatagtgactacgagt
 acaactggttcgacccccggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagctagcaccaag
 ggccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccct
 gggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctggtggaactcaggcgccc
 tgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagc
 agcgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggacgaagacctacacctgcaacgtagatca
 caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaataatgggtccccatgcccac
 catgcccagcacctgagttcctggggggaccatcagtccttctggtccccccaaaacccaag
 gacactctcatgatctcccggacccccctgagggtcacgtgctggtgggtggacgtgagccagga
 agacccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaaagaca
 agccgcgggagggagcagttcaacagcagctaccgtgtgggtcagcgtcctcacctcctgcac
 caggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggctcccaacaaggcctcccgtcctc
 catcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgc
 ccccatcccaggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttc
 taccacagcagacatcgccgtggagtgaggagcaatgggacagccggagacaactacaagac
 cacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaggctaaccgtggaca
 agagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
 cactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaatga

SEQ ID NO: 31 Нуклеотидная последовательность легкой цепи; анти-LAG-3 mAb (BMS-986016)

gaaattgtggttgacacagctctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccct
 ctctcagggccagtcagagattagcagctacttagcctggtagcaaacagaaacctggcc
 aggtcccaggctcctcatctatgatgcatccaacagggccactggcatcccagccaggttc
 agtggcagtggtctgggacagacttcaactctcaccatcagcagcctagagcctgaagattt
 tgcagtttactactgtcagcagcgtagcaactggcctctcacttttgccaggggaccaacc
 tggagatcaaacgtacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcag
 ttgaaatctggaactgcctctggtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaa
 agtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtggtcacagagc
 aggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaaagcagactac
 gagaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcagggcctgagctcgcccgtcaca
 gagcttcaacaggggagagtggttag

SEQ ID NO: 32 Мотив

MYPPPY

SEQ ID NO: 33. Аминокислотная последовательность тяжелой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMHWVRQAPGKGLEWVGVIDTKSFNYATYY
 SDLVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKTEDTAVYYCTATIAPVYYFDYWGQGTLVTVSSAST
 KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 34. Аминокислотная последовательность легкой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLSWYQQKPGKAPKLLIYYTNLLAEGVPSRF
 SGSGSGTDFFTFTISSLQPEDIAATYYCQQYNYRTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYE
 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 35. Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH); анти-ICOS mAb (BMS986226)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMHWVRQAPGKGLEWVGVIDTKSFNYATYY
 SDLVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKTEDTAVYYCTATIAPVYYFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 36. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (VL); анти-ICOS mAb (BMS986226)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLSWYQQKPGKAPKLLIYYTNLLAEGVPSRF
 SGSGSGTDFFTFTISSLQPEDIAATYYCQQYNYRTFGPGTKVDIK

SEQ ID NO: 37. Аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

GFTFSDYFMH

SEQ ID NO: 38. Аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

VIDTKSFNYATYYSDLVKG

SEQ ID NO: 39. Аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

TIAPVYYFDY

SEQ ID NO: 40. Аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

QASQDISNYLS

SEQ ID NO: 41 Аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

YTNLLAE

SEQ ID NO: 42. Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

QQYNYRT

SEQ ID NO: 43. Аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи; анти-ICOS mAb (BMS986226)

QQYNYRT

SEQ ID NO: 44. Аминокислотная последовательность белка гена активации лимфоцитов 3 (Homo Sapiens, NP_002277)

MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAEVPVWVAQEGAPAQLPSCPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSG
PPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPAR
RADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFNRGQGR
VPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCIILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLPPTPLTVYAGAGSRVGL
PCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSAQAQAGTYTCHIHLEQQQLNATVTLAI
ITVTPKSFSGPSGLKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERL
LGAAVYFTELSPPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLLLLVLTGAFGFHLWRRQRPRRFSALEQGI
HPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

SEQ ID NO: 45 Аминокислотная последовательность PD-1 (Homo Sapiens, AAC51773.1)

MQIQAPWPVVAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPTFFPALLVVTEDGNATFTCSFSNTSESEFVLNWMYRM
SPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRTVQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAI SLAPKAQIKESLRA
ELRVTERRAEVPTAHPSPPRAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRARGTI GARRTGQPLK
EDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPE
DGHCSWPL

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение терапевтически эффективного количества:
ингибитора LAG-3;
ингибитора сигнального пути PD-1; и
иммунотерапевтического средства
лечения злокачественной опухоли у пациента-человека.
2. Применение по пункту 1, в котором ингибитор LAG-3 представляет собой анти-LAG-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
3. Применение по п. 1 или п. 2, в котором анти-LAG-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7; (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8; (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9; (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:10; (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:11; и (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:12.
4. Применение по любому из п.п. 1-3, в котором анти-LAG-3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 5, соответственно.
5. Применение по любому из п.п. 1-4, в котором анти-LAG-3-антитело представляет собой BMS 986016, MK-4280 (28G-10), REGN3767, GSK2831781, IMP731 (H5L7BW), BAP050, IMP-701 (LAG-5250), IMP321, TSR-033, LAG525, BI 754111 или FS-118.

6. Применение по пункту 1, в котором ингибитор LAG-3 представляет собой растворимый полипептид LAG-3, биспецифичное антитело, или слитый полипептид.
7. Применение по любому из п.п. 1-6, в котором ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой анти-PD-1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или растворимый полипептид PD-1.
8. Применение по пункту 7, в котором анти-PD-1-антитело представляет собой пембролизумаб (KEYTRUDA; МК-3475), пидилизумаб (CT-011), ниволумаб (OPDIVO; BMS-936558), PDR001, MEDI0680 (AMP-514), TSR-042, REGN2810, JS001, AMP-224 (GSK-2661380), PF-06801591, BGB-A317, BI 754091 или SHR-1210.
9. Применение по любому из п.п. 1-6, в котором ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой анти-PD-L1-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
10. Применение по пункту 9, в котором анти-PD-L1-антитело представляет собой атезолизумаб (TECENTRIQ; RG7446; MPDL3280A; RO5541267), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559, авелумаб (бавенсио), LY3300054, CX-072 (Proclaim-CX-072), FAZ053, KN035 или MDX-1105.
11. Применение по любому из п.п. 1-6, в котором ингибитор сигнального пути PD-1 представляет собой анти-PD-L2-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
12. Применение по пункту 11, в котором анти-PD-L2-антитело представляет собой rHIgM12B7.
13. Применение по любому из п.п. 1-12, в котором иммунотерапевтическое средство представляет собой модулятор активности CTLA-4, модулятор активности CD28, модулятор активности CD80, модулятор активности CD86, модулятор активности 4-1BB, модулятор активности OX40, модулятор активности KIR, модулятор активности Tim-3, модулятор активности CD27, модулятор активности CD40, модулятор активности GITR, модулятор активности TIGIT, модулятор активности CD20,

модулятор активности CD96, модулятор активности IDO1, модулятор активности STING, модулятор активности GARP, модулятор активности A2aR, модулятор активности CEACAM1, модулятор активности CEA, модулятор активности CD47, модулятор активности PVRIG, модулятор активности TDO, модулятор активности VISTA, цитокин, хемокин, интерферон, интерлейкин, лимфокин, член семейства факторов некроза опухолей (TNF) или иммуностимулирующий олигонуклеотид.

14. Применение по любому из п.п. 1-12, в котором иммунотерапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки иммунного ответа.
15. Применение по пункту 14, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CTLA-4, антагонист CD80, антагонист CD86, антагонист Tim-3, антагонист TIGIT, антагонист CD20, антагонист CD96, антагонист IDO1, антагонист STING, антагонист GARP, антагонист CD40, антагонист A2aR, антагонист CEACAM1 (CD66a), антагонист CEA, антагонист CD47, антагонист PVRIG, антагонист TDO, антагонист VISTA или антагонист KIR.
16. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CTLA-4 и антагонист CTLA-4 представляет собой анти-CTLA-4-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, растворимый полипептид CTLA-4, или клеточную терапию.
17. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист KIR, где антагонист KIR представляет собой анти-KIR-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
18. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист TIGIT, где антагонист TIGIT представляет собой анти-TIGIT-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

19. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист Tim-3, где антагонист Tim-3 представляет собой анти-Tim-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
20. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист IDO1, где антагонист IDO1 представляет собой индоксимод (NLG8189; 1-метил-D-TRP), эпакадостат (INCB-024360, INCB-24360), КНК2455, PF-06840003, наоксимод (RG6078, GDC-0919, NLG919), BMS-986205 (F001287) или производные пирролидин-2,5-диона.
21. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист STING, где антагонист STING представляет собой 2'-или 3'-монофторзамещенные циклические динуклеотиды; 2'3'-дифторзамещенные со смешанной связью 2',5' – 3',5'-циклические динуклеотиды; 2'-фторзамещенные, бис-3',5'-циклические динуклеотиды; 2',2''-diF-Rp,Rp, бис-3',5'-циклические динуклеотиды; или фторированные циклические динуклеотиды.
22. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD20, где антагонист CD20 представляет собой анти-CD20-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
23. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD80, где антагонист CD80 представляет собой анти-CD80-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
24. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист GARP, где антагонист GARP представляет собой анти-GARP-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
25. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD40, где антагонист CD40 представляет собой анти-

CD40-антитело к его антигенсвязывающему фрагменту, растворимый лиганд CD40 (CD40-L) или слитый полипептид.

26. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист A2aR, где антагонист A2aR представляет собой небольшую молекулу.
27. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CEACAM1, где антагонист CEACAM1 представляет собой антитело к CEACAM1 или его антигенсвязывающий фрагмент.
28. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист SEA, где антагонист SEA представляет собой анти-SEA-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
29. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист CD47, где антагонист CD47 представляет собой анти-CD47-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
30. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист PVRIG, где антагонист PVRIG представляет собой анти-PVRIG-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
31. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист TDO, где антагонист TDO представляет собой производное 4-(индол-3-ил)пиразола, производное 3-замещенного индола, или производное 3-(индол-3-ил)пиридина.
32. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой двойной антагонист IDO и TDO, где двойной антагонист IDO и TDO представляет собой небольшую молекулу.

33. Применение по пункту 15, в котором ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антагонист VISTA, где антагонист VISTA представляет собой CA-170 или JNJ-61610588.
34. Применение по любому из п.п. 1-13, в котором иммунотерапевтическое средство представляет собой энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа, где энхансер или стимулятор контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист CD28, агонист 4-1BB, агонист OX40, агонист CD27, агонист CD80, агонист CD86, агонист CD40, агонист ICOS, агонист CD70 или агонист GITR.
35. Применение по любому из п.п. 1-11, в котором иммунотерапевтическое средство выбрано из группы, включающей: антагонист TGF- β , антагонист iNOS, антагонист SHP-1, антагонист CSF1R (рецептора колониестимулирующего фактора 1), агонист члена семейства TNF, альдеслейкин, тоцилизумаб или MEDI5083, агонист CD160 (NK1).
36. Применение по любому из п.п. 1-35, в котором ингибитор LAG-3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство приготовлены для внутривенного введения.
37. Применение по любому из п.п. 1-35, в котором ингибитор LAG-3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство приготовлены вместе.
38. Применение по любому из п.п. 1-35, в котором ингибитор LAG-3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство приготовлены в отдельности.
39. Применение по любому из п.п. 1-38, в котором злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака печени, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака молочной железы, рака, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака почки, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка,

рака яичка, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, неходжкинской лимфомы, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягкой ткани, рака мочеиспускательного канала, рака полового члена, рака у детей, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли оси спинного мозга, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, раковых заболеваний, вызванных окружающей средой, включая раковые заболевания, вызванные асбестом, гематологических злокачественных новообразований, включая, например, множественную миелому, В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, неходжкинские лимфомы, острую миелоидную лимфому, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, иммунобластическую крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, лимфому мантийных клеток, острый лимфобластной лейкоз, грибовидный микоз, анапластическую крупноклеточную лимфому, Т-клеточную лимфому и Т-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, а также любую комбинацию упомянутых видов рака.

40. Применение по пункту 39, в котором злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), раковую опухоль, связанную с вирусом, или аденокарциному желудка.
41. Применение по любому из п.п. 1-38, в котором злокачественная опухоль представляет собой меланому, рак желудка, рак желудочно-пищеводного перехода, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи или почечно-клеточный рак.

42. Применение по любому из п.п. 1-38, в котором опухоль представляет собой рак легкого, меланому, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак почки, рак желудка или гепатоцеллюлярную карциному.
43. Применение по любому из п.п. 1-42, в котором анти-LAG-3-антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и иммунотерапевтическое средство вводят в качестве первой линии лечения.
44. Применение по любому из п.п. 1-42, в котором ингибитор LAG-3, ингибитор сигнального пути PD-1 и иммунотерапевтическое средство вводят в качестве второй линии лечения.
45. Применение по любому из п.п. 1-44, в котором злокачественная опухоль не восприимчива к лечению первой линии.
46. Применение по любому из п.п. 1-45, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.
47. Применение по пункту 46, в котором по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391202А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61K 39/00, A61K39/395, A61P35/00, C07K16/28

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	HUANG RY, FRANCOIS A, MCGRAY AR, MILIOTTO A, ODUNSI K. Compensatory upregulation of PD-1, LAG-3, and CTLA-4 limits the efficacy of single-agent checkpoint blockade in metastatic ovarian cancer. ONCOIMMUNOLOGY. 2016 Oct 28;6(1):e1249561. doi: 10.1080/2162402X.2016.1249561. PMID: 28197366; PMCID: PMC5283642. весь документ	1-47
Y	TURNIS ME, KORMAN AJ, DRAKE CG, VIGNALI DA. Combinatorial Immunotherapy: PD-1 may not be LAG-ing behind any more. ONCOIMMUNOLOGY. 2012 Oct 1;1(7):1172-1174. doi: 10.4161/onci.20593. PMID: 23170269; PMCID: PMC3494635. весь документ	1-47
Y	EA 201492105 A1 (БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ КОМПАНИ) 2015-06-30 реферат,	1-47
Y	WO 2015176033 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2015-11-19 описание [0091], пример 4	1-47

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

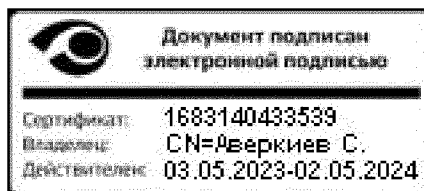
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 22 марта 2024 (22.03.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202391202

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

A61K39/395 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
C07K16/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

СПК:

A61K 38/177
A61K38/1774
A61K39/395
C07K 16/28
A61K 39/00