

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393009 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.24(22) Дата подачи заявки
2022.04.26(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07D 305/14 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

(54) СПОСОБ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК В ОПУХОЛИ

(31) PCT/CA2021/050572

(32) 2021.04.27

(33) CA

(86) PCT/CA2022/050632

(87) WO 2022/226637 2022.11.03

(71) Заявитель:

АЛЕТИА БАЙОТЕРАПЬЮТИКС
ИНК. (CA)

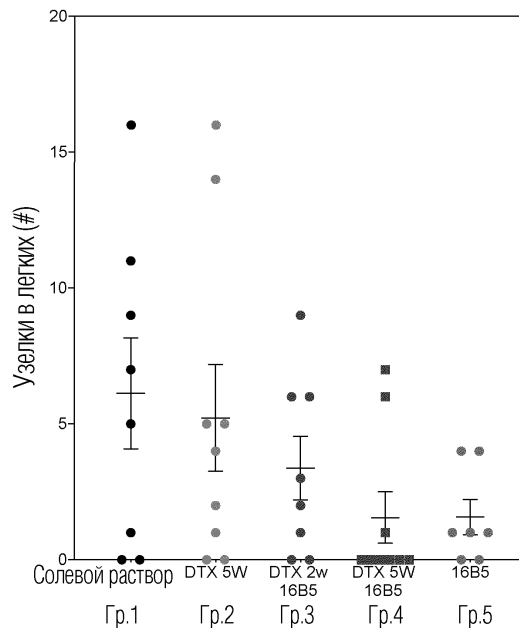
(72) Изобретатель:

Филион Марио (CA)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к способу лечения пациента, имеющего рак. Способ по настоящему изобретению обеспечивает инфильтрацию иммунных клеток в микроокружение опухоли и может использоваться для модуляции противоопухолевого иммунного ответа. Способ по настоящему изобретению основан на введении противоопухолевой терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент. Противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может использоваться в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии. Также предложены комбинированная терапия, лекарственное средство и наборы для такого применения.



202393009 A1

202393009 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579635EA/042

СПОСОБ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК В ОПУХОЛИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение в целом относится к способу лечения пациента, у которого имеется рак. Способ по настоящему изобретению позволяет инфильтрировать иммунные клетки в микроокружение опухоли и может использоваться для модуляции противоопухолевого иммунного ответа. Способ по настоящему изобретению основан на введении противоопухолевой терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент. Противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может использоваться в качестве адъювантной или неoadъювантной терапии. Также предложены комбинированная терапия, лекарственное средство и наборы для такого применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Молекулярные механизмы, ответственные за возникновение метастатических карцином, начинают выясняться с идентификацией ключевых регуляторов. Все больше данных указывает на то, что эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) опухоли является важным процессом, способствующим метастатической эволюции. Возникновение EMT во время прогрессирования опухоли позволяет эпителиальным опухолевым клеткам, которые являются неинвазивными и неметастатическими, перемещаться из первичной опухоли, проникать в окружающие ткани, проникать в кровотоки и, наконец, диссеминировать и пролиферировать на вторичных участках. Кроме того, эпителиальные опухолевые клетки, подвергшиеся EMT, приобретают поведение, очень похожее на поведение опухолевых стволовых клеток (CSC), включая присущую им устойчивость к химиотерапии и уклонению от иммунитета (Shibue et al., 2017; Terry et al. 2017).

Несмотря на краткосрочную эффективность терапии первой и второй линии, такой как химиотерапевтические агенты и ингибиторы иммунных контрольных точек при терапии рака, значительная часть пациентов становится невосприимчивой к этим методам лечения из-за резистентности опухолевых клеток к противоопухолевым агентам и выживанию клеток, иницирующих опухоль, - два события, которые в конечном итоге приводят к увеличению метастазов и плохой выживаемости пациентов.

Механизм, лежащий в основе устойчивости к ингибиторам иммунных контрольных точек, может варьироваться. Однако общепринято, что ингибиторы контрольных точек лучше всего действуют против так называемых иммунологически горячих опухолей, то есть опухолей, которые инвазированы Т-клетками, создавая воспаленную опухоль. Напротив, иммунологически холодные опухоли плохо реагируют на иммунотерапию, поскольку эти опухоли не распознаются или не вызывают сильного иммунного ответа и, следовательно, Т-клетки не проникают в опухоль или ее микроокружение.

Пациентам, которые ранее получали ингибитор иммунных контрольных точек в качестве монотерапии первой линии, предлагается химиотерапия второй линии на основе платины. Однокомпонентный препарат доцетаксел можно назначать в качестве терапии второй или третьей линии после неэффективного ингибирования иммунных контрольных точек и одновременного или последовательного применения химиотерапии платиновым дуплетом. Поскольку у большинства пациентов после иммунохимиотерапии в конечном итоге наблюдается прогрессирование, а эффективность доцетаксела в этих условиях очень ограничена, срочно необходимы новые методы лечения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявитель пришел к неожиданному открытию, что лечение антителом против кластерина или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как АВ-16В5, приводит к усилению внутриопухолевой иммунной инфильтрации (см. международную патентную заявку № РСТ/СА2021/050572, поданную 27 апреля 2021 г., полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки).

Предварительные данные клинического исследования фазы II, представленные в настоящем документе, показывают аналогичные результаты. В этом клиническом исследовании фазы II оценивается комбинированное лечение, включающее антитело против кластерина (АВ-16В5, также известное как гуманизированное 16В5) и доцетаксел, у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, у которых ранее наблюдалось прогрессирование заболевания после приема антитела против кластерина, антитела против иммунной контрольной точки программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) или PD-L1 и платиносодержащего дуплета, вводимых одновременно или последовательно (NCT04364620).

Таким образом, противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может быть использована для модуляции противоопухолевого иммунного ответа. Таким образом, антитела против кластерина или их антигенсвязывающие фрагменты могут усиливать терапевтический эффект других противоопухолевых агентов или могут способствовать преодолению резистентности.

Таким образом, настоящее изобретение относится в некоторых аспектах и вариантах осуществления к противоопухолевой терапии, которая включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пациента, имеющего рак, включающему введение пациенту противоопухолевой терапии по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу модуляции противоопухолевого иммунного ответа путем введения противоопухолевой терапии по настоящему изобретению в соответствии с потребностями пациента.

Например, настоящее изобретение охватывает лечение пациента, имеющего рак, способом, который включает модуляцию противоопухолевого иммунного ответа путем введения противоопухолевой терапии, раскрытой в настоящем описании, пациенту, как

раскрыто в настоящем описании.

В другом примере настоящее изобретение охватывает лечение пациента, имеющего рак, способом, который включает стимулирование инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли путем введения противоопухолевой терапии, раскрытой в настоящем описании, пациенту, как раскрыто в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть одно или более поражений, которые характеризуются как иммунологически холодные.

В других вариантах осуществления пациент может иметь одно или более поражений, демонстрирующих признаки эпителиально-мезенхимального перехода (EMT).

В соответствии с настоящим изобретением противоопухолевая терапия состоит из антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, представленных в виде противоопухолевой монотерапии.

В соответствии с настоящим изобретением противоопухолевая терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и другой противоопухолевый агент. Соответственно, противоопухолевая терапия может представлять собой комбинированную терапию.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и лучевую терапию.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и химиотерапию.

Иллюстративные варианты осуществления химиотерапии включают алкилирующий агент, антиметаболит, алкалоид, противоопухолевый антибиотик или их комбинацию.

В некоторых случаях алкилирующий агент может быть выбран, например, из алтретамина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, цисплатина, циклофосфида, дакарбазина, ифосфида, ломустина, мелфалана, темозоломида, трабектедина или их производных или аналогов.

В некоторых случаях антиметаболит может быть выбран, например, из 5-фторурацила, 6-меркаптопурина, азациитидина, капецитабина, клофарабина, цитарабина, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, пентостатина, пралатрексата, трифлуридина, типирацила или их производных или аналогов.

В некоторых случаях алкалоид может быть выбран, например, из винкристина, винбластина, винорелбина, таксанов, этопозида, тенипозида, иринотекана, топотекана или их производных или аналогов.

Иллюстративные варианты осуществления таксана включают доцетаксел, паклитаксел и производные или аналоги, включая, например, без ограничений, Абрахане®, кабазитаксел, ларотаксел, милатаксел, ортатаксел, тезетаксел и другие, описанные в Ojima et al., Expert Opin Ther Pat. 2016: 26(1): 1-20, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых случаях таксан представляет собой доцетаксел.

В некоторых случаях таксан представляет собой паклитаксел.

В некоторых случаях противоопухолевый антибиотик может быть выбран, например, из даунорубицина, доксорубицина, липосомного доксорубицина, эпирубицина, идарубицина, валрубицина, их производных или аналогов.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли (например, солидной опухоли), который включает стадию введения пациенту антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент можно использовать у пациента, нуждающегося в обеспечении инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли (например, солидной опухоли) или при производстве лекарственного средства для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли (например, солидной опухоли).

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение описанной здесь противоопухолевой терапии в качестве неоадьювантной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение описанной здесь противоопухолевой терапии в качестве адьювантной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение противоопухолевой терапии до резекции опухоли или хирургического вмешательства.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение противоопухолевой терапии после резекции опухоли или хирургического вмешательства.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение противоопухолевой терапии как до, так и после резекции или хирургического вмешательства опухоли.

Термин «опухоль», используемый в настоящем описании, относится к первичной опухоли или опухолевому поражению (поражению). Соответственно, в некоторых случаях способ по настоящему изобретению предназначен для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение первичной опухоли. В других случаях способ по настоящему изобретению предназначен для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение одного или более поражений.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пациента, имеющего рак (например, солидной опухолью), который включает стадию введения пациенту антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент можно использовать для лечения пациента, имеющего

рак, или при производстве лекарственного средства для лечения пациента, имеющего рак.

В иллюстративном варианте осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе и/или с интервалом введения и/или в течение периода лечения, достаточного для того, чтобы привести к инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли (например, солидной опухоли).

Способ по настоящему изобретению может также включать стадию введения химиотерапии пациенту.

В иллюстративном варианте осуществления химиотерапевтическим средством представляет собой доцетаксел, и его вводят в дозе и/или с интервалом введения и/или в течение периода лечения, достаточного для обеспечения иммуногенной модуляции опухоли, индуцированной химиотерапией.

В иллюстративном варианте осуществления как антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, так и доцетаксел вводят в дозе и/или с интервалом введения, и/или в течение периода лечения, достаточного для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли и/или иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий опухоль или рак и функционирующую иммунную систему.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий опухоль или рак и адекватную органную и иммунную функцию.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, имеющего рак, который включает стадию введения комбинированной терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел, где пациент имеет функциональную иммунную систему или адекватную органную и иммунную функцию.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и комбинированная терапия доцетакселом могут быть использованы для лечения пациента, имеющего рак, или при производстве лекарственного средства для лечения пациента, имеющего рак, где у пациента имеется функциональная иммунная система или адекватная органная и иммунная функция.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к увеличению (наличия или количества) иммунных клеток в микроокружении опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к увеличению активности иммунных клеток в микроокружении опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к модуляции иммунного ответа на опухолевые клетки.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент или комбинированная терапия могут привести к созданию менее иммунорезистентного микроокружения опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его

антигенсвязывающий фрагмент и комбинированная терапия доцетакселом могут способствовать созданию более благоприятной иммунной среды с повышенной противоопухолевой цитотоксической активностью Т-клеток.

В соответствии с настоящим изобретением активность уничтожения специфических CD8⁺ цитотоксических Т-клеток может быть повышена после лечения комбинированной терапией.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к тому, что опухоль станет более восприимчивой к химиотерапевтическому средству, обычно связанному с резистентностью, опосредованной MDR1/P-гликопротеином.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к тому, что опухоль станет более восприимчивой к лечению иммунотерапией.

Таким образом, способ по настоящему изобретению может также включать стадию введения иммунотерапии после лечения противоопухолевой терапией, раскрытой в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает клеточную иммунотерапию (CAR-T, TIL и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает ингибитор иммунных контрольных точек. Иллюстративным вариантом осуществления ингибитора контрольной точки является антитело против иммунной контрольной точки.

В других аспектах и вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может привести, например, к регрессии поражения. В некоторых случаях регрессия может быть полной. В других случаях регрессия может быть частичной. Например, лечение может привести, например, к уменьшению размера поражения.

В других аспектах и вариантах осуществления лечение может привести, например, к стабилизации роста поражения.

Здесь следует понимать, что считается, что поражение уменьшилось в размере, когда измерения показывают, что оно меньше, чем предыдущие измерения или измерение исходного уровня.

Также следует понимать, что увеличение размера поражения менее чем приблизительно на 20% по сравнению с предыдущими измерениями или измерениями исходного уровня рассматривается как стабилизация роста поражения.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может привести к увеличению размера поражения менее чем приблизительно на 20% по сравнению с исходными измерениями. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может привести к увеличению размера поражения менее чем приблизительно на 15% по сравнению с исходными измерениями. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может привести к увеличению размера поражения менее чем приблизительно на 10% по сравнению с исходными измерениями. В некоторых других вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может привести к увеличению размера поражения менее чем

приблизительно на 5% по сравнению с исходными измерениями.

В некоторых случаях размер поражения может увеличиваться или оставаться стабильным, в то время как количество опухолевых клеток внутри поражения уменьшается. Например, опухолевые клетки могут быть заменены фиброзной тканью и воспалительными клетками, и поэтому уменьшения размера поражения не обнаруживается. Соответственно, в некоторых случаях количество живых опухолевых клеток может уменьшаться, а количество иммунных клеток может увеличиваться, что приводит к псевдопрогрессии.

Также следует понимать, что увеличение размера поражения, сопряженное с уменьшением количества опухолевых клеток внутри этого поражения, также рассматривается как стабилизация роста поражения.

Также следует понимать, что снижение метаболической активности поражения (с ростом или без него) также рассматривается как стабилизация роста поражения.

Размер или метаболическую активность поражения можно оценить несколькими способами, известными специалисту в данной области, включая, например, без ограничений, компьютерную томографию или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:10.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:9, или идентичную или содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:10, или идентичную или содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:11, или идентичную или содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:11, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей

мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:12, или идентичную или содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:12.

В соответствии с настоящим изобретением антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способны конкурировать с антителом, содержащим переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10, за связывание кластерина (например, секретируемого кластерина (sCLU) или опухолеассоциированного sCLU (TA-sCLU)) или за связывание с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:41.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность CDR, переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи или легкой цепи и тяжелой цепи, представленную в Таблице 9.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к инфильтрации иммунных клеток в микроокружение первичной опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к инфильтрации плазмочитов в микроокружение опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к инфильтрации Т-клеток в микроокружение опухоли. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки содержат CD4⁺ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки содержат CD8⁺ Т-клетки. В других вариантах осуществления Т-клетки содержат как CD4⁺ Т-клетки, так и CD8⁺ Т-клетки.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к инфильтрации В-клеток в микроокружение опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к инфильтрации Т-клеток и В-клеток в микроокружение опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением способ может привести к некрозу опухоли.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят два раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его

В некоторых вариантах осуществления пациента подвергают лечению с использованием антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе приблизительно 3 мг/кг один раз в неделю и доцетакселом в дозе приблизительно 75 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления пациента подвергают лечению с использованием антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе приблизительно 3 мг/кг один раз в неделю и доцетакселом в дозе приблизительно 60 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел можно вводить в один и тот же день.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел можно вводить в один и тот же день или отдельно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и/или доцетаксел можно вводить путем инфузии в течение приблизительно 1 часа.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в течение всего периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят по существу в течение всего периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в течение первых циклов периода лечения, а затем оба по существу вводят в течение оставшихся циклов периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в течение первого, первых двух, первых трех, первых четырех или первых пяти циклов периода лечения, а затем оба по существу вводят в течение остальных циклов периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в каждом цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получает одновременного лечения, кроме антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и/или доцетаксела.

В некоторых вариантах осуществления пациенту не требуется одновременное лечение, кроме антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и/или доцетаксела.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является человек.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий опухоль, характеризующуюся как метастатическая.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий

карциному.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий метастатическую карциному.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий опухоль или выбранный на основании наличия опухоли, характеризующейся как иммунологически холодная.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий опухоль или выбранный на основании наличия опухоли, характеризующейся как иммунологически теплая или горячая, которая не реагирует на иммунотерапию.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее противоопухолевое лечение которой оказалось неэффективным.

В других вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий карциному или выбранный на основании наличия карциномы, которая прогрессировала после терапии первой линии с использованием иммунных контрольных точек.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который ранее не получал лечение, включающее ингибитор иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который ранее получал лечение, включающее ингибитор иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который ранее не получал лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который получил или выбран на основании предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В дополнительных вариантах осуществления пациент получил или выбран на основании предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и химиотерапию.

В дополнительных вариантах осуществления пациент получил или выбран на основании предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и лечение с использованием химиотерапевтического дуплета.

В других вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, которая прогрессировала после лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, которая прогрессировала после химиотерапии.

В дополнительных вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или

он выбран на основании наличия у него карциномы, которая прогрессировала после лечения с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и химиотерапевтического дуплета.

В других вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-L1, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой, включающее антитело против иммунной контрольной точки CTLA-4, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой, включающее комбинацию антител против иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-L1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется метастатическая карцинома или он выбран на основании наличия у него метастатической карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых случаях размер поражения может увеличиваться или оставаться стабильным, в то время как количество опухолевых клеток внутри поражения уменьшается.

В некоторых вариантах осуществления дуплетное лечение может проводиться последовательно.

В некоторых вариантах осуществления показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) оценивают перед введением противоопухолевой терапии по настоящему изобретению. Например, PD-L1 TPS можно определить в одном или более опухолевых поражениях. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевую терапию назначают пациенту, имеющему низкую экспрессию лиганда программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), без признаков экспрессии PD-L1 или который не поддается лечению с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, у которого имеется или который выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с помощью терапии с использованием иммунных контрольных точек и с использованием платиносодержащего дуплета (например, одновременно или последовательно) оказалось неэффективным.

В соответствии с настоящим изобретением пациент имеет опухоль, которая экспрессирует или секретирует кластерин.

В иллюстративных вариантах осуществления у пациента может быть, например, рак эндометрия, рак молочной железы, рак печени, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак желудка, рак головы и рак шеи, рак щитовидной железы, холангиокарцинома, мезотелиома, меланома.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический NSCLC.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий NSCLC стадий от III до IV.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак молочной железы.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак предстательной железы.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак желудка.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак головы и шеи.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак щитовидной железы.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак яичников.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак яичников.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак эндометрия.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак эндометрия.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак печени.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак печени.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий колоректальный рак.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический колоректальный рак.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатический рак поджелудочной железы.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий холангиокарциному.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатическую холангиокарциному.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий мезотелиому.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатическую мезотелиому.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий меланому.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий метастатическую меланому.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак мочевого пузыря.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий метастатический рак мочевого пузыря.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий рак шейки матки.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, имеющий метастатический рак шейки матки.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, у которого нет иммуносупрессии или который не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня до лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является пациент, который ранее не получал лечение доцетакселом.

В соответствии с настоящим изобретением пациента подвергают лечению в течение одного или более циклов лечения. В некоторых вариантах осуществления один цикл лечения составляет приблизительно 21 день.

В иллюстративном варианте осуществления пациента подвергают лечению по меньшей мере в течение одного цикла лечения.

В другом иллюстративном варианте осуществления пациента подвергают лечению по меньшей мере в течение двух циклов лечения.

В дополнительном иллюстративном варианте осуществления пациента подвергают лечению по меньшей мере в течение трех циклов лечения.

В еще одном иллюстративном варианте осуществления пациента подвергают лечению по меньшей мере в течение четырех циклов лечения.

В других иллюстративных вариантах осуществления пациента подвергают лечению или он получает четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, девять или более, десять или более, одиннадцать или более, двенадцать или более, тринадцать или более, четырнадцать и более, пятнадцать и более, шестнадцать и более, семнадцать и более, восемнадцать и более, девятнадцать и более, двадцать и более циклов лечения.

В некоторых вариантах осуществления циклы лечения являются последовательными.

В некоторых вариантах осуществления циклы лечения прерывают на период времени (от одного дня до нескольких недель или месяцев). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один цикл лечения прерывают. В других вариантах осуществления прерывают более одного цикла лечения. В других вариантах осуществления лечение прерывают через определенный период времени, определенный

врачом или клиницистом.

В соответствии с настоящим изобретением инфильтрацию иммунных клеток в микроокружение опухоли подтверждают с помощью биопсии.

В соответствии с настоящим изобретением инфильтрацию иммунных клеток в микроокружение опухоли подтверждают с помощью визуализации (например, магнитно-резонансной томографии).

В соответствии с настоящим изобретением способ включает стадию введения иммунотерапии (ингибиторы иммунных контрольных точек, клеточная иммунотерапия и т. д.) после одного или более циклов противоопухолевой терапии.

Например, способ включает стадию введения иммунотерапии (ингибиторы иммунных контрольных точек, клеточная иммунотерапия) после одного или более циклов антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве монотерапии или в качестве комбинированной терапии с доцетакселом.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает клеточную иммунотерапию (CAR-T, TIL и т. д.).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия включает ингибитор иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления способ включает стадию введения ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба после одного или более циклов антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии с доцетакселом.

В некоторых вариантах осуществления пациента подвергают лечению с помощью одного или более курсов противоопухолевой терапии, а затем лечат ингибитором иммунных контрольных точек, которого он ранее не получал.

Например, пациентов подвергают лечению с помощью одного или более курсов антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с доцетакселом, а затем лечат ингибитором иммунных контрольных точек, которого он ранее не получал.

Настоящее изобретение также относится к противоопухолевой терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевая терапия предназначена для применения в способе, описанном в настоящем документе.

В некоторых случаях размер поражения может увеличиваться или оставаться стабильным, в то время как количество опухолевых клеток внутри поражения уменьшается.

Например, противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может быть использована для лечения пациента, имеющего рак на ранней стадии.

В другом примере противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может быть использована для лечения пациента, имеющего рак на поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевая терапия может использоваться для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли (например, солидной опухоли) у пациента, имеющего рак.

Противоопухолевая терапия может быть использована, например, в способе лечения пациента, имеющего рак, путем стимулирования инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли.

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может использоваться в качестве неoadьювантной терапии. Например, противоопухолевая терапия может использоваться до резекции опухоли.

Противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может использоваться в качестве адьювантной терапии. Например, противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может использоваться после резекции опухоли.

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевая терапия может использоваться до и после резекции опухоли.

Соответственно, противоопухолевая терапия может использоваться у пациента, имеющего резектабельную опухоль. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевая терапия представляет собой комбинированную терапию, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевая терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации с доцетакселом для лечения пациента, имеющего рак, при этом пациент имеет функциональную иммунную систему или адекватную органную и иммунную функцию.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент готовят в виде раствора для инъекций в концентрации приблизительно 10 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент готовят в виде внутривенной инфузии для доставки дозы от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел готовят в виде раствора для инъекций в концентрации от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел готовят в виде внутривенной инфузии для доставки дозы от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 100 мг/м².

Настоящее изобретение также относится к комбинированной терапии, включающей фармацевтическую композицию, содержащую антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, приготовленную для введения в дозе от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, и фармацевтическую композицию, содержащую доцетаксел, приготовленную для введения в дозе от приблизительно 60 мг/м² до 100 мг/м².

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR, переменные области или легкую цепь и

тяжелые цепи, как описано в настоящем документе.

В соответствии с настоящим изобретением комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента.

В соответствии с настоящим изобретением комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, имеющего рак, как описано в настоящем документе.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, имеющего карциному.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, имеющего метастатическую карциному.

В соответствии с настоящим изобретением комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, у которого имеется карцинома, или который выбран на основании наличия у него карциномы, которая прогрессировала после терапии первой линии с использованием иммунных контрольных точек.

В соответствии с настоящим изобретением комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, у которого имеется карцинома или который выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с помощью платиносодержащего дуплета и терапии с использованием иммунных контрольных точек (например, одновременно или последовательно) оказалось неэффективным.

В соответствии с настоящим изобретением комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, у которого имеется карцинома, или который выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с помощью платиносодержащего дуплета и с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD1 или PD-L1 (например, одновременно или последовательно) оказалось неэффективным.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, имеющего немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатический NSCLC или NSCLC стадий от III до IV.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, имеющего рак молочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак головы и шеи, рак щитовидной железы или рак яичников.

В других иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия используется или предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак молочной железы, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак желудка, метастатический рак головы и шеи, метастатический рак щитовидной железы или метастатический рак яичников.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия используется или предназначена для применения у пациента, у которого нет иммуносупрессии или который не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение 7 дней до лечения.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия используется или предназначена для применения у пациента, который ранее не получал лечение доцетакселом.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, и фармацевтическую композицию, содержащую доцетаксел, вводят в течение всего курса лечения.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент используют или применяют в дозировке, раскрытой в настоящем описании.

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел предназначен для использования в дозировке, раскрытой в настоящем описании.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 12 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 75 мг/м² один раз в три недели.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 12 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 60 мг/м² один раз в три недели.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 9 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 75 мг/м² один раз в три недели.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 9 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 60 мг/м² один раз в три недели.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 6 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 75 мг/м² один раз в три недели.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 6 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 60 мг/м² один раз в три недели.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 3 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 75 мг/м² один раз в три недели.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент предназначено для использования в дозе 3 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел применяют в дозе 60 мг/м² один раз в три недели.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему противоопухолевую терапию для применения в способе, описанном в настоящем документе, и для лечения пациента, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления набор включает один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу химиотерапевтического средства для применения в комбинированной терапии, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по лечению пациента.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу доцетаксела для применения в комбинированной терапии, и инструкцию по применению, содержащую инструкции по лечению пациента.

Набор по настоящему изобретению содержит антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, раскрытое в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего карциному.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатическую карциному.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, как раскрыто в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, у которого карцинома прогрессировала после терапии первой линии с использованием иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего карциному, предшествующее лечение которой терапией с использованием иммунных контрольных точек и платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным (например, одновременно или последовательно).

В некоторых случаях размер поражения может увеличиваться или оставаться стабильным, в то время как количество опухолевых клеток внутри поражения уменьшается.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как прогрессирующий NSCLC, NSCLC III стадии и/или NSCLC IV стадии.

комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак шейки матки.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак шейки матки.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, которого не подвергали иммуносупрессии и который не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение 7 дней до лечения.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, который ранее не получал лечение доцетакселом.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для введения по существу в течение всего периода лечения (например, на протяжении периода лечения).

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, раскрытого в настоящем описании, и листок-вкладыш, как раскрыто в настоящем описании, содержащий инструкции для лечения пациента, где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел поставляются в отдельных контейнерах.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1: Метастазы 4T1 в легких являются иммунологически «холодными», что предотвращает инфильтрацию иммунных лимфоцитов. CD3⁺ и CD8⁺ Т-клетки присутствуют по краям метастазов 4T1 в легких в результате создания рестриктивного микроокружения опухоли вследствие эпителиально-мезенхимальных переходов, что предотвращает лимфоцитарную инфильтрацию.

Фигура 2А: Ингибирование ЕМТ с помощью mAb против sCLU 16B5 приводит к инфильтрации лимфоцитов В (B220) и Т (CD3, CD4, CD8) при метастазах 4T1 в легких.

Фигура 2В: Изображение биопсий опухолей человека у пациентов, получавших АВ-16B5 в виде монотерапии.

Фигура 3: График количества узелков в легких у животных с имплантатом 4T1, получавших АВ-16B5 в виде монотерапии или в комбинации с доцетакселом.

Фигура 4А и Фигура 4В: Метастазы 4T1 в легких у животных, получавших АВ-16B5 в виде монотерапии или в комбинации с доцетакселом, инфильтрированы В- и Т-лимфоцитами. Метастазы 4T1 в легких иссекали на 36-й день после имплантации и обрабатывали коллагеназой и гиалуронидазой для иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии.

Фигура 5: диаграмма, показывающая продолжительность лечения пациентов как лучший ответ согласно RECIST 1.1 (РТ; Пациент, BR; Лучший ответ, PD-L1; Оценка доли

опухоли PD-L1, PR; Частичный ответ, SD; Стабильное заболевание, PD; прогрессирование заболевания, НЯ; нежелательное явление).

Фигура 6: гистологический анализ биопсий до (a и c) и во время лечения (b и d) от двух исследуемых пациентов. Срезы опухолей окрашивали гематоксилином и эозином.

Дальнейший объем, применимость и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из неограничивающего подробного описания, приведенного ниже. Однако следует понимать, что это подробное описание, хотя и указывает иллюстративные варианты осуществления изобретения, дано только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые чертежи.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Если не указано иное, нумерация аминокислот, указанная для домена димеризации, соответствует системе нумерации EU.

Использование терминов в единственном числе и аналогичных ссылок в контексте описания вариантов осуществления (особенно в контексте формулы изобретения) следует истолковывать как охватывающее как единственное, так и множественное число, до тех пор, пока здесь не указано иное или явно не противоречит контексту.

Если специально не указано и не очевидно из контекста, используемый в настоящем описании термин «или» понимается как включающий и охватывает как «или», так и «и».

Термин «и/или», используемый в настоящем описании, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из указанных признаков или компонентов с другим или без него.

Термины «содержащий», «имеющий», «включающий» следует толковать как открытые термины (т.е. означающие «включающий, без ограничения указанным»), если не указано иное. Термин «состоящий из» следует истолковывать как замкнутый.

Термин «лечение» для целей настоящего описания относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам. Те, кто нуждается в лечении, включают тех, у кого уже есть расстройство, а также тех, кто склонен иметь это расстройство, или тех, у кого расстройство должно быть предотвращено.

Термин «сигнатура EMT», используемый в настоящем описании, относится к изменениям, которые указывают на потерю эпителиального фенотипа и/или приобретение мезенхимального фенотипа, которые можно наблюдать на клеточном уровне и/или наблюдать или измерять на генетическом уровне или уровне белка.

Термин «примерно» или «приблизительно» в отношении данного значения означает, что предполагается изменение значения. В некоторых вариантах осуществления термин «примерно» или «приблизительно» обычно означает диапазон в пределах +/- 20 процентов, в пределах +/- 10 процентов, в пределах +/- 5 процентов, в пределах +/- 4 процентов, в пределах +/- 3 процента, в пределах +/- 2 процентов или в пределах +/- 1

процента от заданного значения или диапазона.

Выражение «в течение всего периода лечения» означает, что как антитело против кластерина или антигенсвязывающие фрагменты, так и доцетаксел вводятся в каждом цикле лечения.

Термин «по существу» используется для характеристики действия, которое осуществляется большую часть времени, или состояния, которое происходит большую часть времени. Например, выражение «по существу в течение всего периода лечения» означает, что как антитело против кластерина или антигенсвязывающие фрагменты, так и доцетаксел вводят в каждом цикле лечения и в течение всего периода лечения, но иногда вводят дозу любого из антитела против кластерина или антигенсвязывающего фрагмента, или доцетаксела, или доза каждого из них может быть намеренно или непреднамеренно пропущена.

Термин «функциональная иммунная система» применительно к пациенту означает, что на иммунную систему пациента по существу не влияет рак или лекарственное средство или что у пациента нет иммуносупрессии.

Выражение «лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки» относится к лечению с использованием антитела против иммунной контрольной точки в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Выражение «адекватная органная и иммунная функция» относится к одному или более параметрам, представленным в Таблице 7.

Методы и использования

В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретения используется для лечения пациента, имеющего рак.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, имеющего рак, который включает стимулирование инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли путем введения противоопухолевой терапии, которая включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, пациенту.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде монотерапии пациенту.

В других иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент можно использовать в комбинированной терапии, как описано в настоящем документе.

Способ по настоящему изобретению может также включать введение другой терапии для улучшения противоопухолевого иммунного ответа. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления способ может включать введение цитокинов и/или хемокинов.

Здесь следует понимать, что антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент можно использовать в качестве монотерапии в течение желаемого периода времени, а затем использовать в комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, как описано в настоящем документе.

Например, способ предназначен для лечения человека. В некоторых случаях способ используют, например, для лечения взрослого человека (т.е. ≥ 18 лет).

В некоторых случаях способ включает введение противоопухолевой терапии, которая включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации с противоопухолевым агентом.

В иллюстративных вариантах осуществления способ включает введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с лучевой терапией или химиотерапией.

В конкретных вариантах осуществления способ включает введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с химиотерапевтическим средством.

В некоторых случаях способ по настоящему изобретению можно использовать для преодоления или уменьшения химиотерапевтической резистентности, опосредованной MDR1/P-гликопротеином. Соответственно, комбинированная терапия может включать химиотерапевтическое средство, связанное с резистентностью, опосредованной MDR1/P-гликопротеином.

Соответственно, комбинированная терапия может включать химиотерапевтическое средство, связанное с резистентностью, опосредованной MDR1/P-гликопротеином.

В некоторых случаях способ может включать введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и алкилирующего агента, выбранного, например, из алтретамина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, цисплатина, циклофосамида, дакарбазина, ифосфамида, ломустина, мелфалана, темозоломида, трабектедина или их производных или аналогов.

В других случаях способ может включать введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и выбранного антиметаболита, например, 5-фторурацила, 6-меркаптопурина, азацитидина, капецитабина, клофарабина, цитарабина, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, пентостатина, пралатрексата, трифлуридина, типирацила или их производных или аналогов.

В других случаях способ может включать введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и алкалоида, выбранного, например, из винкристина, винбластина, винорелбина, таксанов, этопозиды, тенипозиды, иринотекана, топотекана или их производных или аналогов.

В некоторых случаях способ может включать введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и таксана, выбранного из доцетаксела, паклитаксела и производных или аналогов, включая, например, и без ограничений,

Абрахане®, кабазитаксел, ларотаксел, милатаксел, ортатаксел, тезетаксел и другие.

В иллюстративном варианте осуществления способ может включать введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и доцетаксела.

В другом иллюстративном варианте осуществления способ может включать введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и паклитаксела.

В других случаях способ может включать введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и противоопухолевого антибиотика, выбранного, например, из даунорубицина, доксорубицина, липосомального доксорубицина, эпирубицина, идарубицина, валрубицина, их производных или аналогов.

Например, антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент можно использовать в комбинации с доцетакселом, например, для создания индуцированной химиотерапией иммуногенной модуляции.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению, более конкретно, включает введение пациенту антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в комбинации с доцетакселом.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения карциномы, включая, например, и без ограничений, рак эндометрия, рак молочной железы, рак печени, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак желудка, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, холангиокарциному, мезотелиому или меланому.

В дополнительных иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения метастатической карциномы, включая, например, и без ограничений, метастатический рак эндометрия, метастатический рак молочной железы, метастатический рак печени, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак почки, метастатический рак мочевого пузыря, рак шейки матки, метастатический рак яичников, метастатический колоректальный рак, метастатический рак поджелудочной железы, метастатический рак легкого, метастатический рак желудка, метастатический рак головы и шеи, метастатический рак щитовидной железы, метастатическую холангиокарциному, метастатическую мезотелиому или метастатическую меланому.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего карциному или метастатическую карциному, связанную с одним или более поражениями, имеющими низкую экспрессию PD-L1, без признаков экспрессии PD-L1, или которому не подходит лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, которому не подходит лечение, включающее ингибитор иммунных контрольных точек в виде антитела против PD-1 или против PD-L1, или которому вряд ли будет полезно

лечение, включающее ингибитор иммунных контрольных точек в виде антитела против PD-1 или против PD-L1.

Соответственно, способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному или метастатическую карциному, характеризующуюся одним или более поражениями с низкой экспрессией PD-L1, отсутствием признаков экспрессии PD-L1, или которому не подходит лечение, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1, и где карцинома или способ описаны в настоящем документе и/или проиллюстрированы ниже.

Настоящее изобретение также относится в дополнительном аспекте к способу лечения пациента, имеющего карциному, для которого вряд ли будет полезно лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

Настоящее изобретение также относится к способу обеспечения инфильтрации иммунных клеток в одном или более очагах поражения, характеризующихся как иммунологически холодные и дополнительно характеризующихся низкой экспрессией лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1), отсутствием признаков экспрессии PD-L1, или для которых не подходит лечение с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 (например, монотерапия в комбинации с химиотерапией и т. д.), причем способ включает введение противоопухолевой терапии, которая включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, пациенту, имеющему одно или более поражений.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) $\geq 50\%$.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) $< 50\%$.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) от 1% до 49%.

В некоторых аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) $\leq 15\%$.

В других аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) $< 5\%$.

В некоторых аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) $\leq 1\%$.

В дополнительных аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими

показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) <1%.

В других аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими комбинированный положительный показатель PD-L1 (CPS) <10%.

В других аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими комбинированный положительный показатель PD-L1 (CPS) <5%.

В других аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими комбинированный положительный показатель PD-L1 (CPS) \leq 1%.

В других аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному с одним или более поражениями, имеющими комбинированный положительный показатель PD-L1 (CPS) <1%.

В дополнительных аспектах способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному, при которой экспрессия PD-L1 не выявляется или не поддается оценке.

В некоторых аспектах и вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может способствовать инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли.

В некоторых случаях способ по настоящему изобретению можно использовать для модуляции противоопухолевого иммунного ответа.

В некоторых вариантах осуществления модуляция противоопухолевого иммунного ответа может включать усиление иммунного ответа против опухолевых клеток. В некоторых случаях способ по настоящему изобретению может вызывать регрессию опухоли. В других случаях способ по настоящему изобретению может вызывать стабилизацию роста опухоли.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному, характеризующуюся наличием одного или более поражений, которые являются иммунологически холодными.

В некоторых случаях иммунологически холодные поражения также могут иметь низкую экспрессию PD-L1 или не иметь признаков экспрессии PD-L1.

В других вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному, характеризующуюся наличием одного или более поражений, имеющих признаки эпителиально-мезенхимального перехода (EMT).

В других вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному, характеризующуюся наличием одного или более поражений, которые имеют признаки сигнатуры EMT.

В других вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для лечения пациента, имеющего карциному, характеризующуюся

наличием одного или более поражений, несущих мутацию KRAS.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

В иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический NSCLC.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего NSCLC III стадии.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего NSCLC IV стадии.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего NSCLC стадий от III до IV.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего аденокарциному легкого.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего плоскоклеточный рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего крупноклеточную карциному легкого.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего аденосквамозную карциному легкого.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего немелкоклеточный рак легкого (например, метастатический немелкоклеточный рак легкого), характеризующийся наличием мутации KRAS.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак молочной железы.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак молочной железы.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак предстательной железы.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак предстательной железы.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак мочевого пузыря.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак мочевого пузыря.

В иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак шейки матки.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак шейки матки.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак желудка.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак желудка.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак головы и шеи.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак головы и шеи.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак яичников.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак яичников.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак эндометрия.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак эндометрия.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак печени.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак печени.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего колоректальный рак.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический колоректальный рак.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего рак поджелудочной железы.

В других вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатический рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего холангиокарциному.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатическую холангиокарциному.

В дополнительных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего мезотелиому.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатическую мезотелиому.

В иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего меланому.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, имеющего метастатическую меланому.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, который ранее не получал лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, который ранее получал лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, который ранее получал лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1, и химиотерапию.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, который ранее получил лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и лечение дуплетной химиотерапией.

В соответствии с настоящим изобретением дуплетное лечение может осуществляться одновременно.

В соответствии с настоящим изобретением дуплетное лечение может осуществляться последовательно.

В соответствии с настоящим изобретением способ предназначен для лечения пациента, у которого карцинома прогрессировала после предшествующего лечения.

Например, способ предназначен для лечения пациента, у которого карцинома прогрессировала после предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В соответствии с настоящим изобретением способ предназначен для лечения пациента, у которого карцинома прогрессировала после предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, у которого предшествующее лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1, оказалось неэффективным.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, у которого предшествующее лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и химиотерапию, оказалось неэффективным.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, предшествующее лечение которого включает антитело против иммунной контрольной точки PD-1.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, предшествующее лечение которого включает антитело против иммунной контрольной точки PD-L1.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для

лечения пациента, предшествующее лечение которого включает, например, без ограничений, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, предшествующее лечение которого включает пембролизумаб.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, которому не подходит лечение с использованием ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба.

В конкретных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, которому не подходит лечение пембролизумабом.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента, у которого имеется адекватная органная и/или иммунная функция.

В других иллюстративных вариантах осуществления способ предназначен для лечения пациента с функциональной иммунной системой.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, которое способно ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход клеток карциномы.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, имеющего аминокислотную последовательность, представленную в Таблице 9.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, который имеет переменные области гуманизованного антитела 16B5. В соответствии с настоящим изобретением способ включает введение противоопухолевой терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент в качестве терапии первой линии.

В соответствии с настоящим изобретением способ включает введение противоопухолевой терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, в качестве терапии второй линии.

В соответствии с настоящим изобретением способ включает введение противоопухолевой терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, в качестве последующей терапии (например, третьей линии или более).

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может включать лечение пациента, имеющего рак на ранней стадии.

В других вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может включать лечение пациента, имеющего рак на поздней стадии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака путем применения противоопухолевой терапии в качестве неoadъювантной терапии. В соответствии с настоящим изобретением способ включает введение противоопухолевой терапии до резекции опухоли.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака путем введения противоопухолевой терапии в качестве адъювантной терапии. В соответствии с настоящим изобретением способ включает введение противоопухолевой терапии после резекции опухоли.

Способ по настоящему изобретению может включать введение противоопухолевой терапии по настоящему изобретению до и после резекции опухоли.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли (например, солидной опухоли) у пациента.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента при производстве лекарственного средства или набора для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли (например, солидной опухоли) пациента.

В дополнительных аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента при лечении пациента, имеющего рак (например, солидную опухоль).

В дополнительных аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента при производстве лекарственного средства или набора для лечения пациента, имеющего рак (например, солидную опухоль).

В дополнительных аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению комбинированной терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел, при лечении пациента, имеющего рак (например, солидную опухоль).

В дополнительных аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и доцетаксела при производстве лекарственного средства или набора для лечения пациента, имеющего рак (например, солидную опухоль).

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий рак и имеющий функциональную иммунную систему.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является пациент, имеющий рак и имеющий адекватную органную и иммунную функцию.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению может приводить к увеличению (присутствия или количества) иммунных клеток в микроокружении опухоли.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение настоящего изобретения может привести к инфильтрации иммунных клеток в микроокружение первичной опухоли.

В некоторых вариантах осуществления микроокружение опухоли может быть

инфильтрировано иммунными клетками, такими как плазматические клетки.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение настоящего изобретения может привести к инфильтрации Т-клеток в микроокружение опухоли.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение настоящего изобретения может привести к инфильтрации CD4⁺ Т-клеток в микроокружение опухоли.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение настоящего изобретения может привести к инфильтрации CD8⁺ Т-клеток в микроокружение опухоли.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение настоящего изобретения может привести к инфильтрации В-клеток в микроокружении опухоли.

В некоторых вариантах осуществления отсутствие или присутствие иммунных клеток в микроокружении опухоли можно подтвердить с помощью биопсии опухоли.

В других вариантах осуществления отсутствие или присутствие иммунных клеток в микроокружении опухоли можно подтвердить с помощью визуализации *in vivo* (например, магнитно-резонансной томографии, например, см. Jiang X. et al., 2020).

«Холодная опухоль» включает, например, опухоль, которая вряд ли вызовет сильный иммунный ответ. Холодные опухоли, как правило, окружены клетками, которые способны подавлять иммунный ответ и не позволяют Т-клеткам атаковать опухолевые клетки и убивать их. Холодные опухоли обычно не реагируют на иммунотерапию (веб-сайт Национального института рака).

Опухоль можно охарактеризовать как «иммунологически холодную», когда микроокружение опухоли недостаточно инфильтрировано иммунными клетками (особенно лимфоцитами) или когда микроокружение опухоли не воспалено. Напротив, опухоль можно охарактеризовать как «иммунологически теплую» или «иммунологически горячую», когда наблюдается инфильтрация иммунных клеток (особенно лимфоцитов) в микроокружение опухоли или когда опухоль проявляет признаки воспаления.

Как правило, патологоанатом, технолог, обученный научный сотрудник или обученный лаборант, оснащенный соответствующими реагентами и/или аппаратурой, может определить отсутствие или присутствие иммунных клеток в микроокружении опухоли и, таким образом, оценить, является ли опухоль «иммунологически холодной», «иммунологически теплой» или «иммунологически горячей».

Жидкая биопсия также может представлять собой ценный подход для определения иммуногенности опухоли. Например, низкая иммуногенность опухоли может указывать на то, что у пациента иммунологически холодная опухоль.

Жидкая биопсия дает возможность оценить общую опухолевую нагрузку путем мониторинга уровней циркулирующей опухолевой ДНК (ctДНК) или путем количественного определения циркулирующих опухолевых клеток (СТК). Оба подхода позволяют оценить нестабильность опухолевого генома путем определения стабильности микросателлитов или путем выявления драйверных мутаций в онкогенах. Опухолевые клетки с микросателлитной стабильностью предсказывают меньшее количество неоантигенов, которые способствуют снижению иммуногенности. Также возможно

отслеживать сигнатуры генов в РНК, выделенной из СТС. СТС с частичным ЕМТ или сигнатурами с высоким уровнем ЕМТ могут прогнозировать худшие исходы для пациентов, в том числе тех, кто проходит иммунотерапию, поскольку ЕМТ способствует созданию «холодного» или рестриктивного микроокружения опухоли.

Таким образом, монотерапия или комбинированная терапия могут быть назначены после подтверждения того, что у пациента имеется «иммунологически холодная опухоль».

Кроме того, детектирование иммунных клеток в микроокружении опухоли может показать, что лечение антителом против кластерина или его антигенсвязывающим фрагментом в качестве монотерапии или в качестве комбинированной терапии с доцетакселом эффективно позволяет инфильтрировать иммунные клетки в микроокружение опухоли.

Способ или применение настоящего изобретения может привести к тому, что опухоль станет более восприимчивой к лечению иммунотерапией. Таким образом, настоящее изобретение включает стадию проведения иммунотерапии после одного или более циклов антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в качестве монотерапии или в качестве комбинированной терапии с доцетакселом.

Иммунотерапия включает, например, ингибиторы иммунных контрольных точек (антитела против PD1 или против PDL-1, антитела против CTL-A4) и клеточную иммунотерапию (например, CAR-T-клетки, TIL).

Иллюстративные варианты осуществления ингибиторов иммунных контрольных точек, одобренных FDA, включают ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение настоящего изобретения может привести к модуляции иммунного ответа на опухолевые клетки.

Способ или применение настоящего изобретения может привести к усилению иммунного ответа на опухолевые клетки.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение настоящего изобретения может привести к некрозу опухоли.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, имеющего рак, путем введения антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента. Пациент может иметь функциональную иммунную систему.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, имеющего рак, путем введения комбинированной терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел. Пациент может иметь функциональную иммунную систему. Пациент может иметь адекватную органную и иммунную функцию.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению не требует одновременного противоопухолевого лечения в течение периода лечения.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение по настоящему изобретению не включает одновременного противоопухолевого лечения в течение периода лечения.

В соответствии с настоящим изобретением способ или применение включает введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением способ или применение включает введение антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг и доцетаксела в дозе от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 100 мг/м².

Антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел обычно вводят в один и тот же день. Однако возможно, что их введут в разные дни.

Антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в течение всего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в каждом цикле.

Антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел по существу вводят в течение всего периода лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят во всех циклах.

Антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел обычно вводят в каждом цикле лечения. Однако возможно, что одна или более доз антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и/или доцетаксела будут пропущены без негативного влияния на лечение. Также возможно, что одна или более дополнительных доз антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и/или доцетаксела вводят без негативного влияния на лечение.

Способ или применение могут также включать прерывание лечения (монотерапия или комбинированная терапия) на определенный период времени (например, на одну неделю, две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель, семь недель, восемь недель, девять недель, десять недель, по меньшей мере десять недель, один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев, семь месяцев, восемь месяцев, девять месяцев, десять месяцев, одиннадцать месяцев, по меньшей мере шесть месяцев, по меньшей мере десять месяцев, по меньшей мере один год, один цикл, два цикла, три цикла, четыре цикла, пять циклов, шесть циклов, семь циклов, восемь циклов, девять циклов, десять циклов, по меньшей мере десять циклов). После этого лечение можно возобновить.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один цикл лечения прерывают.

В других вариантах осуществления прерывают более одного цикла лечения.

В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до одной

недели. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до двух недель. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до трех недель. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до одного месяца. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до двух месяцев. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до трех месяцев. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до четырех месяцев. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до пяти месяцев. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до шести месяцев. В некоторых вариантах осуществления перерыв длится от одного дня до более шести месяцев.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение может включать лечение пациента комбинированной терапией антителом против кластерина или его антигенсвязывающим фрагментом и доцетакселом в течение одного или более циклов и последующее лечение пациента антителом против кластерина или антигенсвязывающим фрагментом в качестве монотерапии.

В некоторых вариантах осуществления способ или применение могут включать лечение пациента антителом против кластерина или его антигенсвязывающим фрагментом в качестве монотерапии и последующее лечение пациента комбинированной терапией антителом против кластерина или его антигенсвязывающим фрагментом и доцетакселом за один или более циклов.

В соответствии с настоящим изобретением способ или применение предназначены для лечения карциномы у пациента.

В соответствии с настоящим изобретением способ или применение предназначены для лечения метастатической карциномы у пациента.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В иллюстративном варианте осуществления рак представляет собой метастатический NSCLC, такой как NSCLC стадий от III до IV.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В иллюстративном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В иллюстративном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В иллюстративном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В иллюстративном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной

железы. В иллюстративном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В иллюстративном варианте осуществления рак представляет собой метастатический рак яичников.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению раскрытой в настоящем описании противоопухолевой терапии в качестве адъювантной терапии.

Оба подхода позволяют оценить нестабильность опухолевого генома путем определения стабильности микросателлитов или путем выявления драйверных мутаций в онкогенах.

Дозировки, схемы и графики лечения

Антитело против кластерина

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, достаточной для того, чтобы привести к инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли.

В некоторых вариантах осуществления доза антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой терапевтически эффективную и безопасную дозу.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят с интервалом введения, достаточным для того, чтобы привести к инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение периода лечения, достаточного для того, чтобы привести к инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, с интервалом введения и/или периодом лечения, достаточными для того, чтобы привести к инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли.

В соответствии с иллюстративным вариантом осуществления изобретения антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в неделю.

В соответствии с другим иллюстративным вариантом осуществления изобретения антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят два раза в неделю.

В соответствии с еще одним иллюстративным вариантом осуществления изобретения антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят три раза в неделю.

В соответствии с дополнительным иллюстративным вариантом осуществления изобретения антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент является гуманизированным 16B5, и его вводят в дозе приблизительно 18 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент является гуманизированным 16B5, и его вводят в дозе приблизительно 19 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент является гуманизированным 16B5, и его вводят в дозе приблизительно 20 мг/кг.

Доцетаксел

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе, достаточной для обеспечения иммуногенной модуляции опухоли, индуцированной химиотерапией.

В некоторых вариантах осуществления доза доцетаксела представляет собой терапевтически эффективную и безопасную дозу.

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят с интервалом введения, достаточным для обеспечения иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в течение периода лечения, достаточного для обеспечения иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе и/или с интервалом введения и/или в течение периода лечения, достаточного для обеспечения иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В соответствии с иллюстративным вариантом осуществления изобретения доцетаксел вводят один раз в неделю.

В соответствии с другим иллюстративным вариантом осуществления изобретения доцетаксел вводят один раз в две недели.

В соответствии с еще одним иллюстративным вариантом осуществления изобретения доцетаксел вводят один раз в три недели.

В соответствии с дополнительным иллюстративным вариантом осуществления изобретения доцетаксел вводят один раз в четыре недели.

В соответствии с дополнительным иллюстративным вариантом осуществления изобретения доцетаксел вводят один раз в пять недель.

В соответствии с дополнительным иллюстративным вариантом осуществления изобретения доцетаксел вводят один раз в шесть недель.

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 100 мг/м².

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 95 мг/м².

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе от

приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 90 мг/м².

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 85 мг/м².

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 80 мг/м².

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 75 мг/м².

В соответствии с настоящим изобретением доцетаксел вводят в дозе от приблизительно 70 мг/м² до приблизительно 75 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 60 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 65 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 70 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 75 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 80 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 85 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 90 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 95 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят в дозе приблизительно 100 мг/м².

Комбинации

В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения предложена противоопухолевая терапия, включающая антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, обеспечивающий инфильтрацию иммунных клеток в микроокружение опухоли (например, солидной опухоли) у пациента, имеющего рак.

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевая терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и противоопухолевый агент.

В некоторых случаях противоопухолевая терапия представляет собой комбинированную терапию.

Таким образом, комбинированная терапия может включать антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и противоопухолевый агент, такой как, например, без ограничений, лучевая терапия или химиотерапия.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и лучевую терапию.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и химиотерапию.

В иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент используют для преодоления или снижения химиотерапевтической резистентности, опосредованной MDR1/P-гликопротеином.

Соответственно, комбинированная терапия может включать химиотерапевтическое средство, которое связано с резистентностью, опосредованной MDR1/P-гликопротеином.

Иллюстративные варианты осуществления химиотерапии включают алкилирующий агент, антиметаболит, алкалоид, противоопухолевый антибиотик или их комбинацию.

В некоторых случаях алкилирующий агент может быть выбран, например, из алтретамина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, цисплатина, циклофосфида, дакарбазина, ифосфида, ломустина, мелфалана, темозоломида, трабектедина или их производных или аналогов.

В некоторых случаях антиметаболит может быть выбран, например, из 5-фторурацила, 6-меркаптопурина, азацитидина, капецитабина, клофарабина, цитарабина, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, пентостатина, пралатрексата, трифлуридина, типирацила или их производных или аналогов.

В некоторых случаях алкалоид может быть выбран, например, из винкристина, винбластина, винорелбина, таксанов, этопозида, тенипозида, иринотекана, топотекана или их производных или аналогов.

Иллюстративные варианты осуществления таксана включают доцетаксел, паклитаксел и производные или аналоги, включая, например, без ограничений, Абрахане®, кабзитаксел, ларотаксел, милатаксел, ортатаксел, тезетаксел и другие.

В некоторых случаях таксан представляет собой доцетаксел.

В некоторых случаях таксан представляет собой паклитаксел.

В некоторых случаях противоопухолевый антибиотик может быть выбран, например, из даунорубицина, доксорубицина, липосомного доксорубицина, эпирубицина, идарубицина, валрубицина, их производных или аналогов.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения предложена комбинированная терапия, которая включает фармацевтическую композицию, содержащую антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, приготовленный для введения в дозе от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, и фармацевтическая композиция, содержащая доцетаксел, приготовленная для введения в дозе от приблизительно 60 мг/м² до 100 мг/м².

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия или лекарственное средство предназначены для обеспечения инфильтрации иммунных клеток

в микроокружение опухоли (например, солидной опухоли).

В других вариантах осуществления комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак и функциональную иммунную систему.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак и обладающего адекватной органной и иммунной функцией.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в дозе, достаточной для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли и/или иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят с интервалом введения, достаточным для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли и/или иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в течение периода лечения, достаточного для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружении опухоли и/или иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в дозе, с интервалом введения и/или в течение периода лечения, достаточных для обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли и/или иммуногенной модуляции опухоли, вызванной химиотерапией.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 12 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 75 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 12 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 60 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 9 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 75 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 9 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 60 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 6 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 75 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 6 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 60 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 75 мг/м² один раз в три недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг один раз в неделю, а доцетаксел вводят в дозе приблизительно 60 мг/м² один раз в три недели.

Антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, используемые в комбинированной терапии, описаны в настоящем документе.

Например, антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, которые используются в комбинированной терапии, могут иметь переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO:10.

В иллюстративном варианте осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, которые используются в комбинированной терапии, могут иметь переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:1, CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, CDRH2, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:5, CDRH3, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:6.

В другом иллюстративном варианте осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, которые используются в комбинированной терапии, могут иметь переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:1, CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:35, CDRH2, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:36, CDRH3, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:37.

В еще одном иллюстративном варианте осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, которое используют в комбинированной терапии, может иметь переменную область легкой цепи, имеющую

кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, так и доцетаксел.

Например, когда и антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, и доцетаксел вводят раз в неделю, считается, что цикл лечения составляет 7 дней.

Например, когда антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в неделю, а доцетаксел вводят раз в две недели, считается, что цикл лечения составляет 14 дней.

Например, когда антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят раз в неделю, а доцетаксел вводят раз в три недели, считается, что цикл лечения составляет 21 день.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления один цикл лечения составляет приблизительно 21 день.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления по существу все циклы лечения составляют приблизительно 21 день.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления каждый цикл лечения составляет приблизительно 21 день.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением пациент может проходить новый цикл лечения каждый 21 день.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере один цикл лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере два цикла лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере три цикла лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере четыре цикла лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти четыре или более циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере пять циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере шесть циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере семь циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере восемь циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере девять циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере десять циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере одиннадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере двенадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере тринадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере четырнадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере пятнадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере шестнадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере семнадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере восемнадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере девятнадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти по меньшей мере двадцать циклов лечения.

В соответствии с настоящим изобретением пациент может пройти более двадцати циклов лечения.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством инфузии, такой как, например, внутривенная инфузия.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят путем инфузии в течение приблизительно 1 часа.

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят путем инфузии в течение примерно 1 часа.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел вводят в один и тот же день.

Антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел можно вводить отдельно.

Антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел можно вводить последовательно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством инфузии в течение приблизительно 1 часа, а затем доцетаксел вводят посредством инфузии в тот же день в течение приблизительно 1 часа.

В некоторых вариантах осуществления доцетаксел вводят путем инфузии в течение

приблизительно 1 часа, а антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент впоследствии вводят путем инфузии в тот же день в течение приблизительно 1 часа.

В соответствии с настоящим изобретением комбинированная терапия может применяться у пациентов, имеющих карциному.

В соответствии с настоящим изобретением комбинированная терапия может применяться у пациентов, имеющих метастатическую карциному.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия может быть использована для пациентов, имеющих немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как метастатический NSCLC или NSCLC стадий от III до IV.

В иллюстративных вариантах осуществления комбинированную терапию можно применять у пациентов, имеющих рак молочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак головы и шеи, рак щитовидной железы или рак яичников.

В иллюстративных вариантах осуществления комбинированная терапия может применяться у пациентов, имеющих метастатический рак молочной железы, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак желудка, метастатический рак головы и шеи, метастатический рак щитовидной железы или метастатический рак яичников.

В соответствии с настоящим изобретением фармацевтическую композицию, содержащую антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент, и фармацевтическую композицию, содержащую доцетаксел, вводят по существу в течение всего периода лечения.

Антитела против кластерина или их антигенсвязывающие фрагменты

Настоящее изобретение относится к применению антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента либо отдельно (монотерапия), либо в комбинации с химиотерапевтическим средством, которое индуцирует иммуногенную модуляцию, таким как доцетаксел.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны связываться с аминокислотами 421 и 443 С-концевой части β -субъединицы человеческого кластерина (SEQ ID NO: 41, см. РСТ /CA2006/001505, опубликованную под №. WO2007/030930 и международную заявку № РСТ/CA2010/0001882, опубликованную под № WO2011/063523, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению способны связываться с эпитопом, содержащимся в аминокислотах 421 и 443 С-концевой части β -субъединицы

кластерина человека (SEQ ID NO: 41 см. PCT/CA2006/001505, опубликованную под № WO2007/030930 и международную заявку № PCT/CA2010/0001882, опубликованную под № WO2011/063523, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки).

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое способно конкурировать с антителом против кластерина или его антигенсвязывающим фрагментом по настоящему изобретению за связывание кластерина (например, секретлируемый кластерин (sCLU) или опухолеассоциированный sCLU (TA-sCLU)) или за связывания с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:41.

В некоторых вариантах осуществления CDR идентифицируют с использованием способов, известных специалисту в данной области и которые рассмотрены в *Antibody Engineering Vol. 2, Chapter 3 by Andrew C.R. Martin*, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

В конкретных вариантах осуществления все CDR идентифицируются с использованием определения Kabat, которое является наиболее часто используемым определением (Wu and Kabat, 1970).

В конкретных вариантах осуществления все CDR идентифицируются с использованием определения на основе контактных областей (MacCallum et al., 1996), которое, вероятно, будет наиболее полезным для людей, желающих провести мутагенез для изменения аффинности антитела, поскольку это остатки, которые принимают участие во взаимодействиях с антигеном.

В конкретных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:10.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:1, CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:3.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, имеющую аминокислотную последовательность,

меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:8.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:7, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:8.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент способно конкурировать с антителом, содержащим переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8, за связывание кластерина (например, секретируемого кластерина (sCLU) или опухолиассоциированного sCLU (TA-sCLU)) или за связывание с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:41.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:10.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:10.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:10.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент способно конкурировать с антителом, содержащим переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую

аминокислоту последовательность, представленную в SEQ ID NO:10, за связывание кластерина (например, секретируемого кластерина (sCLU) или опухолеассоциированного sCLU (TA-sCLU)) или за связывание с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:11, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:12.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:11, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:12.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:11, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:12.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент способно конкурировать с антителом, содержащим легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:11, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:12, за связывание кластерина (например, секретируемого кластерина (sCLU) или опухолеассоциированного sCLU (TA-sCLU)) или за связывание с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:41.

В других конкретных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:15, CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:16, CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:17.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:18, CDRH2, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:19, CDRH3, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:20.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:21, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:22.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент способно конкурировать с антителом, содержащим переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:21, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:22, за связывание кластерина (например, секретируемого кластерина (sCLU) или опухлеассоциированного sCLU (TA-sCLU)) или за связывание с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:23, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:24.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:23, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:24.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:23, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:24.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент способно конкурировать с антителом, содержащим переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:23, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:24, за связывание кластерина (например, секретируемого кластерина (sCLU) или опухлеассоциированного

sCLU (TA-sCLU)) или за связывание с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:41.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:25, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:26.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:25, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:26.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:25, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:26.

В некоторых вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент способно конкурировать с антителом, содержащим легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:25, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:26, за связывание кластерина (например, секретируемого кластерина (sCLU) или опухолеассоциированного sCLU (TA-sCLU)) или за связывание с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:41.

В других конкретных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR, переменные области или полноразмерные аминокислотные последовательности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, перечисленные в Таблице 9. Аминокислотная последовательность антител, идентифицированная как 16B5, 21B12, 20E11, 11E2 и 16C11, раскрыта в международной заявке № PCT/CA2006/001505, поданной 13 сентября 2006 г. и опубликованной 22 марта 2007 г. под номером. WO2007/030930, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. Аминокислотная последовательность мышинового 16B5, гуманизированного 16B5, мышинового 21B12 и гуманизированного 21B12 раскрыта в международной заявке № PCT/CA2010/001882, поданной 24 ноября 2010 г. и опубликованной 3 июня 2011 г. под №. WO2011/063523, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

В дополнительных конкретных вариантах осуществления антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент может быть способно конкурировать с

одним или более антителами или их антигенсвязывающими фрагментами, перечисленными в Таблице 9.

Пациент

Противоопухолевую терапию, раскрытую в настоящем документе, вводят пациенту, например нуждающемуся в лечении пациенту. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в лечении пациентом является пациент, имеющий рак.

В соответствии с настоящим изобретением пациентом является человек.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является взрослый человек в возрасте 18 лет или старше.

Описанную здесь монотерапию и комбинированную терапию обычно назначают человеку.

В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения пациентом является пациент, имеющий рак.

В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения пациентом является пациент, имеющий рак на ранней стадии или выбранный на основании его наличия.

В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения пациентом является пациент, имеющий рак на поздней стадии или выбранный на основании его наличия.

В некоторых аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения пациентом является пациент, имеющий резектабельную опухоль или выбранный на основании ее наличия.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения пациентом является пациент, имеющий рак и имеющий функциональную иммунную систему.

Соответственно, пациент имеет функциональную иммунную систему или выбран на основании ее наличия.

В других аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения пациентом является пациент, имеющий рак и имеющий адекватную органную и иммунную функцию.

Соответственно, пациент имеет адекватную органную и иммунную функцию или выбран на основании ее наличия.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент не получает одновременного противоопухолевого лечения с использованием монотерапии в виде антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент не получает одновременного противоопухолевого лечения с использованием комбинированной терапии в виде антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и доцетаксела.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациенту не требуется одновременное противоопухолевое лечение с использованием монотерапии в виде антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациенту не требуется одновременное противоопухолевое лечение с использованием комбинированной терапии в виде антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и доцетаксела.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома ранней стадии, или он выбран на основании наличия у него карциномы ранней стадии.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома поздней стадии, или он выбран на основании наличия у него карциномы поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатическая карцинома, или он выбран на основании наличия у него метастатической карциномы.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатический NSCLC, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется NSCLC стадий от III до IV, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется NSCLC III стадии, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется NSCLC стадии IV, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется аденокарцинома легкого, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется плоскоклеточный рак легкого, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется крупноклеточная карцинома легкого, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется аденосквамозная карцинома легкого, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется немелкоклеточный рак легкого, характеризующийся мутацией KRAS, он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак молочной железы, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатический рак молочной железы, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак предстательной железы, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатический рак предстательной железы, или он выбран на основании его наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется холангиокарцинома, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатическая холангиокарцинома, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется мезотелиома, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатическая мезотелиома, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется меланома, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатическая меланома, или он выбран на основании ее наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется опухоль, или он выбран на основании наличия опухоли, характеризующейся как иммунологически холодная.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется одно или более поражений, которые являются иммунологически холодными, или он выбран на основании их наличия.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется одно или более поражений со слабой инфильтрацией иммунных клеток, или он выбран на основании их наличия. В некоторых случаях уровень инфильтрации иммунных клеток может определить обученный патологоанатом. В других случаях уровень инфильтрации иммунных клеток можно определить, например, с помощью компьютерной количественной оценки изображений опухоли. Могут быть использованы и другие методы.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется опухоль, или он выбран на основании наличия опухоли, характеризующейся как иммунологически теплая или горячая, которая не реагирует на иммунотерапию.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется одно или более поражений, имеющих сигнатуру ЕМТ или демонстрирующих признаки сигнатуры ЕМТ, или он выбран на основании их наличия. Сигнатуру ЕМТ может определить обученный патологоанатом. Сигнатура ЕМТ может быть определена, например, с помощью компьютерной количественной оценки изображений опухоли.

В некоторых вариантах осуществления сигнатуру ЕМТ можно оценить с помощью одного или более биомаркеров ЕМТ. Например, сигнатура ЕМТ может быть связана с приобретением мезенхимальных маркеров и/или с ослаблением эпителиальных маркеров, особенно связанных с ЕМТ типа 3 (см. Zeisber, M. and E.G. Neilson, *The Journal of Clin Investig*, 119:1429-1437 (2009)).

Биомаркеры ЕМТ включают, например, белки клеточной поверхности, такие как, например, N-кадгерин, ОВ-кадгерин, интегрин $\alpha 5\beta 1$, интегрин $\alpha V\beta 6$, синдекан-1, цитоскелетные маркеры, такие как, например, FSP1, α -SMA, виментин, В-катенин,

коллаген $\alpha 1(I)$, коллаген $\alpha 1(III)$, фибронектин, ламинин 5, факторы транскрипции, такие как, например, snail1, snail2, ZEB1, комплекс CBF-A/KAP-1, twist, LEF-1, Ets-1. FOXO2, gooseoid и микроРНК, такие как, например, miR10b, miR-21 (приобретенные маркеры), E-кадгерин, ZO-1, цитокератин, коллаген $\alpha 1(IV)$, ламинин-1 (аттенуированные маркеры) (см. Zeisber, M. и EG Neilson, The Journal of Clin Investig, 119:1429-1437 (2009)).

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который ранее не получал лечение, включающее ингибитор иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который ранее не получал лечение, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В некоторых иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который ранее получал лечение, включающее ингибитор иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других иллюстративных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который получил или выбран на основании предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В дополнительных вариантах осуществления пациент получил или выбран на основании предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и химиотерапию.

В дополнительных вариантах осуществления пациент получил или выбран на основании предшествующего лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и химиотерапевтическое дуплетное лечение.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет карциному или выбран на основании наличия карциномы, которая прогрессировала после терапии первой линии с использованием иммунных контрольных точек.

В других вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, которая прогрессировала после лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В других вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, которая прогрессировала после химиотерапии.

В дополнительных вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, которая прогрессировала после лечения с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и химиотерапевтического дуплетного лечения.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой ингибитором иммунных контрольных точек и платиносодержащим дуплетом оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он

выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой ингибитором иммунных контрольных точек и платиносодержащим дуплетом, вводимое одновременно или последовательно, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой ингибитором иммунных контрольных точек PD1 или PDL-1 и платиносодержащим дуплетом оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-1, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой, включающее антитело против иммунной контрольной точки PD-L1, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-L1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется метастатическая карцинома, или он выбран на основании наличия у него метастатической карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1, выбранного из ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба, индивидуально или в комбинации с химиотерапией на основе платины, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он

выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой с использованием антитела против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1, и с использованием платиносодержащего дуплета, вводимое одновременно или последовательно, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, предшествующее лечение которой пембролизумабом индивидуально или в комбинации с химиотерапией на основе платины оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет низкую экспрессию PD-L1, или выбран на основании низкой экспрессии PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании наличия одного или более поражений с показателем доли опухоли PD-L1 (TPS) $\geq 50\%$.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании наличия одного или более поражений с показателем доли опухоли PD-L1 (TPS) $< 50\%$.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании наличия одного или более поражений с показателем доли опухоли PD-L1 (TPS) от 1 до 49%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании наличия одного или более поражений с показателем доли опухоли PD-L1 $\leq 15\%$.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании наличия одного или более поражений с показателем доли опухоли PD-L1 $\leq 1\%$.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании наличия одного или более поражений с показателем доли опухоли PD-L1 $< 1\%$.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании наличия одного или более поражений с показателем доли опухоли PD-L1, равным 0%.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется, или он выбран на основании отсутствия признаков экспрессии PD-L1.

В соответствии с настоящим изобретением поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) такого поражения составляет, например, $\leq 15\%$.

Более конкретно, поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда TPS PD-L1 такого поражения составляет, например, $< 5\%$.

Более конкретно, поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда TPS PD-L1 такого поражения составляет, например, $\leq 1\%$.

Еще более конкретно, поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда TPS PD-L1 такого поражения составляет, например, $< 1\%$.

В соответствии с настоящим изобретением поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда комбинированный положительный показатель PD-L1 (CPS) такого поражения составляет, например, $<10\%$.

Более конкретно, поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда CPS PD-L1 такого поражения составляет, например, $<5\%$.

Более конкретно, поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда CPS PD-L1 такого поражения составляет, например, $\leq 1\%$.

Еще более конкретно, поражение можно охарактеризовать как имеющее низкую экспрессию PD-L1, когда CPS PD-L1 такого поражения составляет, например, $<1\%$.

В соответствии с настоящим изобретением поражение характеризуется как не имеющее признаков экспрессии PD-L1, когда TPS или CPS PD-L1 такого поражения составляет 0% или когда экспрессия PD-L1 не детектируется.

В некоторых вариантах осуществления показатель доли опухоли определяют на исходном уровне.

В некоторых вариантах осуществления показатель доли опухоли определяют до введения противоопухолевой терапии по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления показатель доли опухоли определяется после терапии первой линии.

В некоторых вариантах осуществления показатель доли опухоли определяют в начале противоопухолевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления показатель доли опухоли PD-L1 определяется ученым или патологом.

В некоторых вариантах осуществления показатель доли опухоли PD-L1 определяется в соответствии с рекомендациями регулятора лекарственных средств (например, FDA, EMA и т. п.).

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы с одним или более поражениями, характеризующимися низкой экспрессией PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы без признаков экспрессии PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, для которой не подходит лечение ингибитором иммунной контрольной точки против PD-1 или против PD-L1 или вряд ли будет иметь пользу от него.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия у него карциномы, для которой не подходит лечение антителом против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 или вряд ли будет иметь пользу от него.

Пациента можно охарактеризовать как не подходящего для лечения ингибитором иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1 на основании объективных критериев,

таких как, например, предшествующая неудача лечения, включающего ингибитор иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1, уровень экспрессии PD-1 или PD-L1, уровень инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли и т. п.

Пациента можно охарактеризовать как того, кто вряд ли получит пользу от лечения ингибитором иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1, на основании объективных критериев, таких как оценка врачом рисков и преимуществ, общее клиническое состояние пациента и т. п.

В соответствии с настоящим изобретением у пациента имеется, или он выбран на основании наличия у него метастатической карциномы с одним или более поражениями с низкой экспрессией PD-L1, без признаков экспрессии PD-L1 или которая не подходит для лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления у пациента нет иммуносупрессии, или он выбран на основании отсутствия у него иммуносупрессии.

В некоторых вариантах осуществления пациент является иммунокомпетентным, или он выбран на основании его иммунокомпетентности.

В соответствии с настоящим изобретением у пациента нет иммуносупрессии, или он выбран на основании отсутствия у него иммуносупрессии, или он не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение 1-14 дней до лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение 14 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня до лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент мог получать кортикостероиды до лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент получает или выбран на основании того, что он не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение по меньшей мере 7 дней до лечения.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получал ранее лечения доцетакселом.

В некоторых вариантах осуществления пациента подвергают лечению по меньшей мере в течение двух циклов лечения.

Экспрессия PD-L1 и инфильтрация иммунных клеток

Экспрессию PD-L1 можно определить с использованием способов, известных специалисту в данной области.

В иллюстративном варианте осуществления показатель доли опухоли PD-L1 (TPS) оценивают с помощью антитела 22C3 (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, код SK006).

В другом иллюстративном варианте осуществления TPS PD-L1 оценивают с помощью антитела 28-8 (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, код SK005; Abcam, Торонто, Канада, кат. No. Ab205921).

В еще одном иллюстративном варианте осуществления TPS PD-L1 оценивают с помощью антитела SP263 Roche Diagnostic Ref. 740-4907.

В следующем иллюстративном варианте осуществления TPS PD-L1 оценивают с

помощью антитела SP142 (Abcam, Торонто, Канада, кат. No. Ab228462).

В следующем иллюстративном варианте осуществления TPS PD-L1 оценивают с помощью антитела 73-10 (клон МКР1А07310; Merck KgaA, Дармштадт, Германия; Abcam, Торонто, Канада, кат. No. Ab228415).

Экспрессию PD-L1 можно оценить с использованием антитела против PD-L1, подходящего для типа карциномы, имеющейся у пациента.

Экспрессию PD-L1 обычно оценивают в опухолевых клетках. Однако экспрессию PD-L1 можно оценивать как в опухолевых клетках, так и в инфильтрирующих опухоль иммунных клетках.

В некоторых случаях экспрессию PD-L1 оценивают с помощью иммуногистохимии.

В других случаях экспрессию PD-L1 оценивают с помощью флуоресцентных анализов, таких как, например, количественная флуоресценция или флуоресцентная гибридизация *in-situ*.

В некоторых вариантах осуществления анализ представляет собой анализ, одобренный по меньшей мере одним регулирующим органом.

В соответствии с настоящим описанием анализ представляет собой диагностический тест (Dx), одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

В соответствии с настоящим описанием анализ представляет собой одобренный FDA исследовательский тест (Rx).

В иллюстративном варианте осуществления анализ основан на PD-L1 ИНС 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Карпинтерия, Калифорния, код SK006).

В другом иллюстративном варианте осуществления анализ основан на PD-L1 ИНС 28-8 pharmDx ((Agilent Technologies, Карпинтерия, Калифорния, код SK005)).

В еще одном иллюстративном варианте осуществления анализ основан на Ventana PD-L1 (SP263) (Roche Diagnostic Ref. 740-4907).

В некоторых аспектах и вариантах осуществления иммуногистохимический анализ проводят в соответствии с инструкциями производителя.

В некоторых вариантах осуществления в анализе используется иммуногистохимическая платформа Autostainer Link 48 (Dako).

В некоторых вариантах осуществления в анализе используется иммуногистохимическая платформа Omnis (Dako).

В некоторых вариантах осуществления анализ проводят с использованием иммуногистохимической платформы Bond-III (Leica).

В некоторых вариантах осуществления в анализе используется иммуногистохимическая платформа BenchMark ULTRA (Ventana).

Результаты анализа интерпретируются с использованием руководства по интерпретации производителя.

Иллюстративные анализы описаны в Munari, E., et al., 2021, Marchetti, A. et al.,

2017, Yoshikawa, K. et al., 2021, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления отсутствие или присутствие иммунных клеток в микроокружении опухоли можно подтвердить с помощью биопсии опухоли.

В других вариантах осуществления отсутствие или присутствие иммунных клеток в микроокружении опухоли можно подтвердить с помощью визуализации *in vivo* (например, магнитно-резонансной томографии, например, см. Jiang X. et al., 2020).

Опухоль можно охарактеризовать как «иммунологически холодную», когда микроокружение опухоли недостаточно инфильтрировано иммунными клетками (особенно лимфоцитами) или когда микроокружение опухоли не воспалено. Напротив, опухоль можно охарактеризовать как «иммунологически теплую» или «иммунологически горячую», когда наблюдается инфильтрация иммунных клеток (особенно лимфоцитов) в микроокружение опухоли или когда опухоль проявляет признаки воспаления. Отсутствие ответа на иммунотерапию может быть признаком того, что опухоль или поражение являются «иммунологически холодными». По существу, настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, имеющего одно или более поражений, не реагирующих на иммунотерапию.

Как правило, патологоанатом, технолог, обученный научный сотрудник или обученный техник, оснащенный соответствующими реагентами и/или аппаратурой, может определить отсутствие или присутствие иммунных клеток в микроокружении опухоли и, таким образом, оценить, является ли опухоль «иммунологически холодной», «иммунологически теплой» или «иммунологически горячей».

Наборы

Настоящее изобретение в некоторых аспектах и вариантах осуществления относится к набору, содержащему противоопухолевую терапию для применения в способе, описанном в настоящем документе, и для лечения пациентов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления набор включает один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу химиотерапевтического средства для применения в комбинированной терапии, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по лечению пациента.

В некоторых вариантах осуществления набор включает один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, раскрытого в настоящем документе, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по лечению пациента.

В вариантах осуществления набор включает один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, один или более контейнеров, содержащих по меньшей

мере одну дозу доцетаксела для применения в комбинированной терапии, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по лечению пациента.

В соответствии с настоящим изобретением антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел предоставляются в отдельных контейнерах.

В соответствии с настоящим изобретением антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются такими, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего карциному.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатическую карциному.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, у которого карцинома прогрессировала после терапии первой линии с использованием иммунных контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего карциному, предшествующее лечение которой с помощью терапии с использованием иммунных контрольных точек и платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего карциному, предшествующее лечение которой терапией с использованием иммунных контрольных точек и платиносодержащего дуплета, вводимое одновременно или последовательно, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего карциному, предшествующее лечение которой антителом против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1 и с использованием платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего карциному, предшествующее лечение которой антителом против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1 и с использованием платиносодержащего дуплета, вводимое либо одновременно, либо последовательно, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента с карциномой, предшествующее лечение которой ипилимумабом, ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимабом, атезолизумабом, авелумабом или дурвалумабом и с использованием платиносодержащего дуплета, вводимое либо одновременно, либо последовательно, оказалось неэффективным.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что

комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего прогрессирующий NSCLC.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента с NSCLC III стадии.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента с NSCLC IV стадии.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак щитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего рак яичников.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, имеющего метастатический рак яичников.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, у которого нет иммуносупрессии, который не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение 14 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня до лечения.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для лечения пациента, который ранее не получал лечение доцетакселом.

В некоторых вариантах осуществления в листке-вкладыше указано, что комбинированная терапия предназначена для введения по существу в течение всего периода лечения или на протяжении всего периода лечения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА.

Фармакокинетику АВ-16В5 (гуманизированного 16В5) изучали в исследованиях с однократным и повторным введением крысам Sprague-Dawley и макакам-резус. Как правило, пиковые концентрации АВ-16В5 в сыворотке достигались вскоре после начала инфузии. У крыс системное воздействие АВ-16В5 в течение 24 часов увеличивалось с увеличением уровня дозы пропорционально дозе. После повторного введения дозы с 1 по 26 день наблюдали примерно 70% увеличение системного воздействия, что соответствует периоду полужизни АВ-16В5 и интервалам дозирования. У обезьян системное воздействие АВ-16В5 увеличивалось с увеличением уровня дозы, как правило, более чем пропорционально дозе. При повторном введении не было заметных различий в системном воздействии АВ-16В5 независимо от того, вводили ли его один раз в неделю или два раза в неделю. Признаков кумуляции препарата в отношении C_{max} не было, тогда как более низкая степень кумуляции наблюдалась для AUC_{0-72} . Интересно, что после введения однократной дозы АВ-16В5 макакам-резус концентрации sCLU в сыворотке значительно снизились после введения дозы. Концентрации sCLU обычно возвращались к исходному уровню через 3-5 дней. Одновременное снижение концентраций sCLU сразу после введения дозы АВ-16В5 соответствует феномену антиген-зависимого клиренса.

Пример 2. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

У крыс Sprague-Dawley еженедельное введение АВ-16В5 (гуманизированного 16В5) не приводило к каким-либо связанным с лечением клиническим признакам или каким-либо связанным с лечением изменениям массы тела, потребления пищи, офтальмологии, клинической патологии, массы органов. Точно так же не было никаких макроскопических изменений, связанных с лечением. Очень низкая частота минимальной лимфоидной гиперцеллюлярности была отмечена в мезентериальном лимфатическом узле (2/20) и нижнечелюстном лимфатическом узле (1/20) животных из группы с высокой дозой. Эти данные микроскопического исследования не наблюдали ни у одного

выздоровливающего животного после 28-дневного периода восстановления, что указывает на полную обратимость. Эти данные, скорее всего, отражает небольшую антигенную стимуляцию АВ-16В5 в этих двух регионарных лимфатических узлах. Таким образом, уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL) был определен как 100 мг/кг/доза.

У макак-резус еженедельное введение АВ-16В5 не приводило к каким-либо признакам явной токсичности. Во время инфузии АВ-16В5 у животных всех уровней доз наблюдали несколько эпизодов рвоты. Не наблюдали никаких эффектов, связанных с лечением, на массу тела, офтальмологические, электрокардиографические данные и массу органов. Небольшое снижение среднего количества лейкоцитов наблюдалось при дозах 60 мг/кг (только для самцов) и 100 мг/кг (для самцов и самок). Небольшие изменения средних уровней альбумина, глобулина, А/Г и фосфора также наблюдали при дозах 20, 60 и/или 100 мг/кг. Хотя эти изменения потенциально связаны с АВ-16В5, они были незначительными, обратимыми, не имели зависимости «доза-реакция» и не были связаны с какими-либо гистопатологическими коррелятами. Следовательно, они не считались токсикологически значимыми. Гепатоцеллюлярная вакуолизация была отмечена в печени 2 животных, которым вводили дозу 100 мг/кг (1 основное животное и 1 выздоровевшее животное). Связь этого результата с лечением АВ-16В5 остается неопределенной из-за низкой заболеваемости и того, что известно, что этот результат возникает спонтанно. В отсутствие корреляции клинической патологии (ферментов печени) и веса органа (веса печени) этот результат расценивали как адаптивное изменение и не являлся неблагоприятным. Таким образом, NOAEL определяли как 100 мг/кг/дозу.

Кроме того, проводили исследование перекрестной реактивности тканей для определения потенциальной перекрестной реактивности АВ-16В5 с замороженными тканями человека, макаки-резуса и тканями крысы Sprague-Dawley. Окрашивание АВ-16В5 при концентрации 2 и 10 мкг/мл наблюдали в ряде тканевых элементов на тканевых панелях человека, макаки-резуса и крысы Sprague-Dawley. Однако ни в одной из тканей, исследованных в этом исследовании, не наблюдали окрашивания мембран, что подтверждает отсутствие потенциальных токсикологических проблем из-за нецелевого связывания.

Пример 3. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ I.

Проводили первое испытание I фазы на человека для оценки безопасности и переносимости АВ16В5 (гуманизированного 16В5) (номер регистрации клинического исследования: NCT2412462) (Ferrario et al., 2017) на пациентах с гистологически или цитологически подтвержденным прогрессирующим солидным злокачественным новообразованием, которое было рефрактерно к предшествующей терапии и вряд ли получит пользу от известных методов лечения. АВ-16В5 вводили 15 пациентам, включенным в одноцентровое открытое исследование фазы I с увеличением дозы (АВ-16В5-101).

Уровни доз АВ-16В5, которые оценивали в ходе исследования, составляли 1,5, 3, 6,

9 и 12 мг/кг. Повышение дозы осуществляли с использованием двух схем повышения дозы; схема ускоренного повышения дозы и схема стандартного повышения дозы. В каждую из первых двух когорт в соответствии с протоколом (схема ускоренного повышения дозы) был включен только один пациент. Последняя когорта (12 мг/кг) была расширена как минимум до 6 пациентов в соответствии с протоколом.

Пациенты получали АВ-16В5 посредством 60-минутной внутривенной инфузии один раз в неделю в дни 1, 8 и 15 каждого цикла лечения. Один цикл лечения состоял из 21 дня.

Характеристики пациента

Большинство пациентов, получавших АВ-16В5, были женщинами (10 из 15 пациентов, 67%), а средний возраст пациентов составлял 61 год (диапазон: 32-79 лет). Наиболее распространенными диагнозами рака, обнаруженными в исследуемой популяции, были рак молочной железы, колоректальный рак, предстательной железы и щитовидной железы (по 2 пациента, 13%). Другие типы опухолей были обнаружены не более чем у 1 пациента каждый (7%) и включали саркому мягких тканей эндометрия, желудка, легких, яичников, поджелудочной железы, и меланому вульвы.

График исследования

Четырнадцать пациентов (93%) получили по меньшей мере 2 цикла лечения (диапазон: от 2 до 17 циклов). Один пациент (Пациент 004) завершил 17 циклов лечения. Этот пациент получал АВ-16В5 в дозе 6 мг/кг с цикла 1 по цикл 7, после чего доза была увеличена до 9 мг/кг. Тринадцать пациентов (87%) прекратили участие в исследовании из-за прогрессирования заболевания; 2 пациента прекратили участие из-за нежелательного явления (Пациент 004 с бронхиальной обструкцией 3-й степени, связанной с прогрессированием заболевания, и Пациент 011 с билиарной обструкцией 3-й степени). Пациент 011 из группы 12 мг/кг был исключен исследователем после одной дозы АВ-16В5 и заменен новым пациентом; однако пациент 011 не был включен в оцениваемую популяцию RECIST. Среднее количество циклов, полученных в популяции, поддающейся оценке по RECIST, составило 4,4 цикла.

Профиль безопасности

Введение АВ-16В5 в виде 60-минутной внутривенной инфузии еженедельно было безопасным и хорошо переносилось в дозах до 12 мг/кг. Никакой дозолимитирующей токсичности не наблюдали.

Всего было зарегистрировано 167 случаев НЯ. Среди этих НЯ 68 из 167 НЯ были связаны (возможно, вероятно или определенно) с АВ-16В5, а двенадцать (12) имели степень от 3 до 5.

Наиболее частыми НЯ (все причины) были тошнота, боль в животе, боль в спине, рвота, озноб, одышка, запор и зуд.

В частоте возникновения этих НЯ не наблюдалось дозозависимой тенденции. Наиболее частыми НЯ, связанными с АВ-16В5, были тошнота, зуд, головная боль и сыпь. В частоте возникновения НЯ, связанных с приемом лекарственного средства, не

наблюдали никакой дозозависимой тенденции. Связанные с наркотиками НЯ были в основном 1 или 2 степени.

Было зарегистрировано 12 НЯ от 3 до 5 степени, о которых сообщили 8 пациентов. Только 2 из них были связаны с АВ-16В5 (инфузионная реакция 3-й степени и сыпь 3-й степени). В ходе исследования было зарегистрировано две смерти (пациенты 004 и 014). В обоих случаях смерть была связана с прогрессированием заболевания.

В общей сложности 5 из 15 (33%) пациентов сообщили о 6 СНЯ. Все СНЯ были признаны не связанными с АВ-16В5. Два пациента (13%) прекратили исследование из-за нежелательного явления; пациент 004 (бронхиальная обструкция 3-й степени; связана с прогрессированием заболевания) и пациент 011 (обструкция желчных путей 3-й степени).

Противоопухолевая активность и наилучший общий ответ

Наилучший общий ответ (BOR) в популяции, поддающейся оценке RECIST, представлен в Таблице 1 ниже:

Таблица 1: Реакция опухоли при последней оценке и наилучший общий ответ

Доза (мг/кг)	Пациент	Первичная опухоль	Общий Цикл	Реакция опухоли при последней оценке		Лучший общий ответ
				Целевые поражения	Не целевые поражения	
1,5	001	Поджелудочная железа	2	PD	PD (новое поражение)	PD
3	002	Эндометрий	4	PD	не-CR/не-PD	SD
6	003	Саркома мягких тканей	2	SD	PD (Новое поражение)	PD
6	004	Щитовидная железа	17	SD	He-CR/He-PD	SD
6	005	Предстательная железа	2	PD	He-CR/He-PD	PD
9	006	Молочная железа	3	NA	He-CR/He-PD	SD
9	007	Желудок	8	SD	PD (Новое поражение)	SD
9	008	Щитовидная железа	4	SD	PD (Новое поражение)	SD
12	009	Легкое	6	SD	PD (Новое поражение)	SD
12	010	Колоректальный	4	PD	PD (Новое поражение)	SD
12	012	Молочная железа	2	SD	PD	PD
12	013	Предстательная железа	2	SD	PD (Новое поражение)	PD
12	014	Меланома вульвы	2	SD	PD (Новое поражение)	PD
12	015	Рак яичников	4	SD	PD (Новое поражение)	SD

Наилучшим общим ответом в этой популяции было стабильное заболевание (SD) у 8 пациентов (57%) и прогрессирующее заболевание (PD) у 6 пациентов (43%). Лечение

AB-16B5 в течение 4 или более циклов может свидетельствовать о клинической пользе.

Было отмечено, что у большинства пациентов, у которых во время лечения наблюдали прогрессирование, прогрессирование произошло за счет появления нового поражения. Действительно, ответ опухоли при последней оценке у пациентов 003, 007, 008, 009, 013, 014 и 015 соответствовал стабильному заболеванию в целевых поражениях, но прогрессированию заболевания в нецелевых поражениях из-за появления нового поражения. Этот вывод согласуется с механизмом действия AB-16B5. Действительно, новые очаги содержат опухолевые клетки преимущественно эпителиального фенотипа вследствие мезенхимально-эпителиального перехода. Следовательно, эти новые поражения содержат небольшое количество TA-sCLU, поскольку они не подвергались воздействию условий, способствующих ЕМТ, таких как химиотерапия или гипоксия, что ограничивает воздействие AB-16B5.

AB-16B5-101: Фармакодинамика

Биопсии опухоли собирали во время повышения стандартной дозы для исследования присутствия AB-16B5 внутри опухоли. Для анализа подходили в общей сложности 4 биопсии опухолей до лечения и 5 после лечения. Эти биопсии опухолей после лечения собирали после введения дозы на 15-й день цикла 2 (между 15-м днем цикла 2 и 18-м днем цикла 2). Местами биопсии были печень (n=2), лимфатический узел (n=2), мочевого пузыря, кожа и вульва.

Таблица 2:2 Детектирование AB-16B5 в биоптатах опухолей

Пациент	Диагноз	Место биопсии	Биопсия до лечения	Биопсия после лечения
009	Легкое	Печень	NA	Положительная
010	Колоректальный	Печень	NA	Положительная
011	Колоректальный	Лимфатический узел	Отрицательная	NA
012	Молочная железа	Кожа	Отрицательная	Положительная
013	Предстательная железа	Мочевого пузыря	NA	Положительная
014	Меланома вульвы	Вульва	Отрицательная	NA
015	Яичники	Лимфатический узел	Отрицательная	Положительная

NA: Недоступно

Все биопсии опухолей до лечения были отрицательными на присутствие АВ-16В5, тогда как присутствие АВ-16В5 было подтверждено во всех проанализированных биопсиях опухолей после лечения. Это подтверждает, что АВ-16В5 преимущественно связывается с TA-sCLU и что опухоль потенциально может представлять собой важный резервуар.

Иммуногистохимические исследования проводили на парных биоптатах опухолей, чтобы определить, было ли лечение АВ-16В5 связано с повторным приобретением эпителиального фенотипа. Среди 4 поддающихся оценке парных биопсий опухолей в двух случаях наблюдали увеличение экспрессии Е-кадгерина (Пациенты 006 и 007), один из которых сочетался с потерей экспрессии виментина (Пациент 007). В одном случае (Пациент 013) в биопсии перед лечением были выявлены сильные эпителиальные характеристики, которые не изменились при лечении АВ-16В5.

Таблица 3:3Экспрессия Е-кадгерина и иммунный ответ АВ-16В5

Пациент	Диагноз	Место биопсии	Экспрессия Е-кадгерина после лечения	Некроз	
				До лечения	После лечения
006	Молочная железа	Кожа	Увеличивается	0%	10%
007	Желудок	Желудок	Увеличивается	0%	0%
012	Молочная железа	Кожа	Уменьшается	0%	5%
013	Предстательная железа	Мочевой пузырь	Без изменений	0%	10%
015	яичники	Лимфатический узел	Не подлежит оценке	Не подлежит оценке	

Основываясь на этих ограниченных результатах, лечение АВ-16В5 может улучшить характеристики эпителия и вызвать некроз.

АВ-16В5-101: Фармакокинетика

Параметры ФК плазмы для АВ-16В5 были получены из профилей концентрации-времени после первой дозы цикла 1 и первой дозы цикла 2 с использованием некомпартментного анализа (NCA) с Phoenix WinNonlin.

В цикле 1 средние значения T_{max} АВ-16В5 были одинаковыми для всех уровней дозы. Средние значения C_{max} и AUC_{0-t} увеличивались с увеличением дозы. Это увеличение, по-видимому, было пропорциональным дозе в диапазоне доз от 3,0 до 12,0 мг/кг. Терминальная фаза АВ-16В5 была хорошо охарактеризована с общими

остаточными значениями <20%. Характеристика терминальной фазы была улучшена при дозе 12 мг/кг по сравнению с таковой, наблюдаемой при других дозах. Среднее значение $T_{1/2}$ было одинаковым при дозах 1,5, 3 и 6 мг/кг, но было немного выше при дозах 9 и 12 мг/кг.

В цикле 2 медианные значения T_{max} АВ-16В5 были одинаковыми для всех уровней дозы и находились в диапазоне от 1 до 1,08 часа. Средние значения C_{max} и AUC_{0-t} увеличивались с увеличением дозы. Это увеличение, по-видимому, было пропорциональным дозе в диапазоне доз от 3 до 12 мг/кг. Терминальная фаза АВ-16В5 в цикле 2 была хорошо охарактеризована с общими остаточными значениями <15%. Характеристика терминальной фазы была улучшена при дозах 9 мг/кг и 12 мг/кг (<1%) по сравнению с тем, что наблюдалось при более низких дозах. Среднее значение $t_{1/2}$ было одинаковым в диапазоне доз от 1,5 мг/кг до 6 мг/кг, тогда как среднее значение $T_{1/2}$ было немного выше при уровнях доз 9 и 12 мг/кг.

Между циклом 1 и циклом 2 не наблюдалось значительной кумуляции АВ-16В5.

Сводная информация о фармакокинетических параметрах представлена в Таблице 4. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**

Таблица 4: Сводная информация средних значений (CV%) фармакокинетических параметров АВ-16В5

Параметры		1,5 мг/кг (N=1)	3 мг/кг (N=1)	6 мг/кг (N=3)	9 мг/кг (N=3)	12 мг/кг (N=7)
AUC_{0-t} (нг*ч/мл)	Цикл 1	230321 (NC)	645602 (NC)	1357773 (18,6)	2083091 (39,6)	4045786 (13,5)
	Цикл 2	188584 (NC)	688934 (NC)	1351156 (11,7)	2459988 (17,0)	4147243 (18,6)
C_{max} (нг/мл)	Цикл 1	17958 (NC)	50736 (NC)	117663 (14,4)	162103 (21,4)	256977 (14,7)
	Цикл 2	15662 (NC)	61466 (NC)	120466 (9,9)	163840 (10,4)	230268 (23,5)
T_{max} (ч) ^a	Цикл 1	1,17 (1,17-1,17)	1,08 (1,08-1,08)	1,00 (1,00-1,00)	2,00 (2,00-2,00)	1,12 (1,00-2,05)
	Цикл 2	1,00 (1,00-1,00)	1,05 (1,05-1,05)	1,03 (1,00-1,42)	1,08 (1,00-2,00)	1,04 (1,00-2,00)
$T_{1/2}$ (ч)	Цикл 1	9,35 (NC)	7,39 (NC)	6,99 (5,3)	10,78 (68,3)	11,99 (43,3)
	Цикл 2	7,97 (NC)	6,82 (NC)	7,70 (8,2)	13,75 (53,6)	21,04 (17,4)

^a: Значения являются средними (CV%), за исключением T_{max} , где представлена медиана (диапазон); NC: Не рассчитывали

Биомаркеры опухолей

Для мониторинга ответа на терапию оценивали несколько хорошо зарекомендовавших себя циркулирующих биомаркеров. Они включали СА 15-3, СА-125, СА 19-9, СЕА, LDH и PSA.

В целом уровни опухолевых биомаркеров со временем увеличивались, что коррелировало с прогрессированием заболевания. Интересно, что уровень СЕА оставался стабильным или снижался у немногих пациентов.

Заключение

Пациенты получали от 1 до 53 доз в неделю (в среднем 9 доз). Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (TEAE, все причины), были тошнота, боль в животе, боль в спине, рвота, озноб, запор и зуд. Большинство НЯ имели 1 или 2 степень. Среди НЯ ≥ 3 степени только 2 (инфузионная реакция и сыпь 3 степени) были признаны связанными с АВ-16В5. Во время первого цикла лечения ни у одного пациента не было выявлено дозолимитирующей токсичности. Сообщалось о 5 серьезных НЯ (сепсис, лихорадка, одышка, внутрибрюшное кровотечение и обструкция главного стволового бронха), ни один из которых не был расценен как связанный с исследуемым лечением. ФК-анализ для всех уровней доз подтвердил, что системное воздействие АВ-16В5 увеличивалось пропорционально дозе. Присутствие АВ-16В5 в месте опухоли было подтверждено у всех 5 пациентов, у которых после лечения мог образоваться опухолевый лизат. Анализ биомаркеров в парных биоптатах опухолей предоставил некоторые доказательства ингибирования ЕМТ, о чем свидетельствует увеличение экспрессии Е-кадгерина после лечения АВ-16В5 у 2 пациентов. У одного из этих двух пациентов с прогрессирующим раком желудка это также сопровождалось потерей экспрессии виментина. У этого пациента было стабильное заболевание (SD) с клиническим улучшением, и он продолжал лечение в течение 24 недель. У другого пациента с фолликулярным раком щитовидной железы SD длилось почти 1 год.

Еженедельные инфузии АВ-16В5 хорошо переносятся в дозе до 12 мг/кг. Ранние корреляционные исследования опухолевой ткани свидетельствуют о молекулярной модуляции опухолевой среды у людей.

Пример 4. Влияние АВ-16В5 на инфильтрацию иммунных клеток в микроокружении опухоли.

Мышам Balb/c ортотопически имплантировали 5×10^5 клеток 4Т1 в 4-ю жировую подушечку молочной железы. Животные получали внутрибрюшинную обработку солевым раствором трижды в неделю. Первичную опухоль удаляли хирургическим путем на 16-й день после имплантации. Животных умерщвляли на 36-й день и вырезали легкие. Ткани фиксировали в параформальдегиде и обрабатывали для заливки в парафин. Срезы тканей зондировали антителами против мышинового CD3, против мышинового CD8 и против мышинового B220. Сигналы выявляли с помощью специфических вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена и окрашенных гематоксилином и эозином. Результаты, представленные на Фигуре 1, показывают, что метастазы в легких 4Т1

создают иммунологически холодное микроокружение, которое предотвращает инфильтрацию В- и Т-лимфоцитов в опухоли. Очерченные области указывают на то, что CD3 и CD8 Т-лимфоциты рестриктированы по краю опухоли вследствие ЕМТ.

Животных с опухолями 4Т1 обрабатывали антителом АВ-16В5 (мышиный 16В5) трижды в неделю внутривентриально в дозе 10 мг/кг. Первичную опухоль удаляли хирургическим путем на 16-й день после имплантации. Животных умерщвляли на 36-й день и вырезали легкие. Ткани фиксировали в параформальдегиде и обрабатывали для заливки в парафин. Срезы тканей зондировали антителами против мышинового CD3, против мышинового CD8 и против мышинового В220. Сигналы выявляли с помощью специфических вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена и окрашенных гематоксилином и эозином. Результаты, представленные на Фигуре 2А, показывают, что метастазов в легких было меньше, и они были гораздо меньшего размера, которые были густо инфильтрированы CD3 и CD8 Т-клетками. Имелись также доказательства проникновения плазмочитов в опухоли, обработанные 16В5.

Таким образом, АВ-16В5 обеспечивает инфильтрацию иммунных клеток в микроокружение опухоли у иммунокомпетентных мышей. АВ-16В5 может представлять собой новый терапевтический путь для создания более теплого окружения опухоли для стимуляции сильного иммунного ответа против опухолей.

Параллельно были проанализированы биопсии опухолей человека у пациентов, получавших АВ-16В5 в качестве монотерапии (Фигуры 2В - 2Е). Пункционные биопсии, полученные от пациента, имеющего метастатический рак щитовидной железы и от пациента с неоперабельным метастатическим раком желудка, делали срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Биопсия во время лечения пациента с метастазами рака щитовидной железы в легкие была получена после второго цикла лечения АВ-16В5. Как показано на Фигуре 2В, по существу все фрагменты опухоли были некротическими. По краю представленного фрагмента наблюдался лимфоплазмочитарный инфильтрат. Макрофаги, нагруженные гемосидерином, наблюдались внутри некротических участков, некоторые из которых отражали трансудацию эритроцитов, связанную с некрозом (не показано). На Фигуре 2С показан периваскулярный инфильтрат, состоящий из плазматических клеток по краю фрагмента опухоли того же пациента. Представленный фрагмент можно найти. При анализе биоптата до лечения больного с метастатическим раком желудка обнаружено несколько фрагментов слизистой оболочки желудка, инфильтрированных диффузным низкодифференцированным раком желудка (перстневидные клетки). На представленном фрагменте наблюдались очаги некроза с преимущественно острым нейтрофильным инфильтратом. На Фигуре 2Е показана биопсия во время лечения, полученная после второго цикла лечения АВ-16В5, состоящая из трех фрагментов опухоли. Большой фрагмент состоял из нормальной поверхностной слизистой оболочки желудка, а мелкие фрагменты были инфильтрированы смесью нейтрофильных и моноклеарных иммунных клеток.

Пример 5. Влияние комбинированной терапии АВ-16В5 и доцетаксела на

инфильтрацию иммунных клеток в микроокружении опухоли.

Модель рака иммунокомпетентной мыши была выбрана для тестирования степени иммунного ответа при лечении монотерапией АВ-16В5 или комбинацией АВ-16В5 и доцетаксела с использованием мышиноного 16В5.

В это исследование были включены пять групп, каждая из которых состояла из 10 самок мышей Balb/c (см. Таблицу 5 ниже). Всем животным подкожно имплантировали клетки карциномы молочной железы мыши 4Т1 в 4-ю паховую молочную железу. Лечение начинали в день имплантации (определяемый как День 1). Животные из группы 1 (Гр. 1) получали IP-обработку контрольным физиологическим раствором два раза в неделю на протяжении всего исследования. Животные из группы 2 (Гр. 2) получали 10 мг/кг доцетаксела еженедельно в течение пяти недель внутрибрюшинно. Животные из группы 3 (Гр. 3) получали 10 мг/кг доцетаксела еженедельно в течение двух недель и 10 мг/кг АВ-16В5 два раза в неделю в течение пяти недель. Животные из 4 группы (Гр. 4) получали 10 мг/кг доцетаксела еженедельно и 5 мг/кг 16В5 два раза в неделю каждый в течение пятинедельного курса лечения. Животные из группы 5 (Гр. 5) получал АВ-16В5 два раза в неделю в течение пяти недель. На 36-й день первичные опухоли вырезали, а на 37-й день животных умерщвляли и подсчитывали количество хорошо видимых метастатических узелков на поверхности легких.

Таблица 5: График дозирования:

Группа #	Обработка	Неделя 1 и 2			Неделя 3-5		
		День 1	День 2	День 4	День 1	День 2 или 3*	День 4
Группа 1	Носитель IP, 2X/неделя в течение 5 недель	Носитель		Носитель	Носитель		Носитель
Группа 2	Доцетаксел 10 мг/кг (IP, 1X/неделя в течение 5 недель)		DTX			DTX	
Группа 3	Доцетаксел 10 мг/кг (IP, 1X/неделя в течение 2 недель) и АВ-16В5 10 мг/кг (IP, 2X/неделя в течение 5 недель)	АВ16В5	DTX	АВ16В5	АВ16В5		АВ16В5

Группа 4	Доцетаксел 10 мг/кг (IP, 1X/неделя в течение 5 недель) и АВ-16В5 10 мг/кг (IP, 2X/неделя в течение 5 недель)	АВ16 В5	DTX	АВ16 В5	АВ16 В5	DTX	АВ16 В5
Группа 5	АВ-16В5 10 мг/кг (IP, 2X/неделя в течение 5 недель)	АВ16 В5		АВ16 В5	АВ16 В5		АВ16 В5
* 2 животных из Группы 4 получали Доцетаксел в тот же День, что и АВ16В5 (День 4) на неделе 3							

Результаты, представленные на Фигуре 3, показывают, что легкие животных из Группы 4 и Группы 5 содержали меньше метастатических узелков в легких, чем мыши, получавшие контрольный физиологический раствор. Кроме того, у мышей, которых лечили монотерапией с доцетакселом, было такое же количество метастатических узелков в легких, как и у контрольной группы, получавшей физиологический раствор. Лечение доцетакселом в течение двух недель в комбинации с 16В5 привело к меньшему количеству метастатических узелков в легких, чем в группе 1 и группе 2, но ответ на лечение был не таким обширным, как в Группе 4 и Группе 5. В Группе 4 было больше животных, у которых не удалось обнаружить узелков, чем в любых других группах. Эти результаты позволяют предположить, что монотерапия АВ-16В5 или комбинированная терапия с доцетакселом эффективно ингибируют метастатическую инвазию у иммунокомпетентных мышей. Эти результаты также позволяют предположить, что может оказаться предпочтительным введение АВ-16В5 и доцетаксела в течение всего курса лечения.

Первичные опухоли вырезали на 16-й день после имплантации, обрабатывали коллагеназой и гиалуронидазой, а иммунные клетки очищали путем положительной селекции с использованием магнитных латексных шариков, покрытых антителом против CD45. Очищенные клетки переносили в небольшие чашки Петри, содержащие культуральную среду, дополненную IL2 и IL7, для проведения фенотипического анализа. Было обнаружено, что очень мало CD45+ присутствовало в первичных опухолях, полученных от животных Групп 1 и 2. Напротив, в опухолях, полученных от животных Групп 3, 4 и 5, было больше иммунных клеток.

Обработка мышей, которым имплантировали опухолевые клетки 4Т1, доцетакселом (DTX 5W) было относительно неэффективным. Опухоли 4Т1 имеют высокий уровень ЕМТ, что вызывает устойчивость ко многим химиотерапевтическим агентам, включая доцетаксел. Обработка мышей доцетакселом в течение 2 недель и 16В5 в течение 5 недель была не столь эффективной, как обработка 16В5 в монотерапии,

возможно, потому, что транзиторное воздействие на опухоли доцетакселом приводило к повышению резистентности опухолей. Комбинация доцетаксела с 16B5 в течение 5 недель оказалась наиболее эффективной терапевтической схемой. Комбинированное увеличение количества выделяемых антигенов, вызванное доцетакселом, и ингибирование ЕМТ привело к усилению иммунного ответа, что привело к меньшему количеству метастазов в легких в этой группе по сравнению с 16B5 в монотерапии.

Таким образом, АВ-16B5 в монотерапии и комбинация АВ-16B5 с доцетакселом позволяют инфильтрировать иммунные клетки в микроокружение опухоли у иммунокомпетентных мышей. Эти результаты также позволяют предположить, что первичные опухоли могут быть затронуты монотерапией АВ-16B5 или комбинированной терапией.

Пример 6. Характеристика инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

Мышам Balb/c ортотопически имплантировали 5×10^5 клеток 4T1 в 4-ю жировую подушечку молочной железы. Животные получали внутривенно (IP) АВ-16B5 (мышинный 16B5) по 10 мг/кг два раза в неделю в комбинации с доцетакселом IP по 10 мг/кг еженедельно (группа 15: животные 1501, 1502 и 1503) или IP АВ-16B5 по 10 мг/кг дважды в неделю (группа 25: животные). Первичную опухоль удаляли хирургическим путем на 16-й день после имплантации. Животных умерщвляли на 36-й день, легкие вырезали и каждый видимый метастаз в легких тщательно иссекали. Каждый видимый метастатический узелок, если таковой имелся, иссекали и обрабатывали для быстрого расширения протокола инфильтрации опухоли лимфоцитами. Метастатические узелки разрезали на небольшие кусочки с краями 2-3 мм, которые выращивали индивидуально в 24-луночных планшетах, содержащих культуральную среду с добавлением FBS, IL2, IL7, ITS (1000 ед/мл IL2, 2,0 нг/мл IL7 и 1Хинсулин-трансферрин-селеновый коктейль (Gibco 41400-045)).

После трех недель культивирования из каждой культуры лимфоцитов брали по 100000 клеток (шесть культур, соответствующих трем животным из группы 15 и трем животным из группы 25) и помещали в культуру со 100000 опухолевыми клетками 4T1. После совместного культивирования в течение ночи супернатант собирали для количественного определения INF γ с помощью ИФА.

Результаты секреции INF γ из культур лимфоцитов в присутствии клеток 4T1 показывают, что лимфоциты, выделенные из метастатических узелков в легких, секретируют INF γ на высоких уровнях, причем самые высокие уровни наблюдаются в группе доцетаксела-16B5 (см. Таблицу 6). Эти результаты подтверждают, что ингибирование ЕМТ с помощью mAb против sCLU 16B5 способствует созданию «теплого» опухолевого микроокружения, которое позволяет Т-лимфоцитам инфильтрироваться в опухоли.

Таблица 6

Образец	INF γ пг/мл
1501	5370,0

1502	12488,8
1503	2326,3
2501	8538,8
2502	3770,0
2503	4538,8

Лимфоциты стимулировали моноклональными антителами против CD3 и против CD28. Лимфоциты от каждого животного-донора объединяли и обрабатывали для анализа проточной цитометрией с антителами против CD45 (общий антиген лимфоцитов), CD3, CD4, CD8 и CD19 (биомаркер В-клеток) (Фигура 4А и Фигура 4В). Полученные препараты одиночных клеток первоначально отбирали по размеру, чтобы выбрать те, которые соответствуют иммунным клеткам. Их дополнительно гейтировали по FSC/SSC, чтобы исключить мертвые клетки и дебрис. Затем проводили проточную цитометрию с антителами против CD45, CD3, CD19, CD3, CD4 и CD8. Иммунные клетки, положительные по CD45, гейтировали по CD3 и CD19 (P3). CD3+ клетки далее гейтировали по CD4 и CD8 (Q1-LR).

Результаты показали 80-90% жизнеспособности CD45+ клеток для обеих групп. CD45+ клетки из группы 15 (Фигура 4А) включали от 40,2% до 55,0% CD19 клеток и от 14,0% до 21,1% CD3+ клеток. CD3+ клетки содержали от 63,7% до 66,5% CD4+ Т-клеток и от 20,6% до 27,0% CD8+Т-клеток. CD45+клетки из группы 25 (Фигура 4В) включали от 14,0% до 35,0% CD19 клеток и от 21,3% до 42,0% CD3+ клеток. CD3+ клетки содержали от 63,7% до 66,5% CD4+ Т-клеток и от 20,6% до 27,0% CD8+ Т-клеток.

Опять же, эти результаты позволяют предположить, что первичные опухоли могут быть затронуты монотерапией АВ-16В5 или комбинированной терапией, и что инфильтрация опухолевых клеток происходит как при монотерапии АВ-16В5, так и при комбинированной терапии у иммунокомпетентных мышей.

Таким образом, усиление инфильтрации опухолевых Т-клеток с помощью АВ-16В5 может сделать опухоли более восприимчивыми к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек или клеточной иммунотерапии.

Пример 7. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ II.

Заявитель оценит применение антител против кластерина в комбинации с доцетакселом у ранее пролеченных пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого.

В это исследование фазы II включены 40 пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легких, у которых лечение платиносодержащим дуплетом и антителом против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1, вводимых одновременно или последовательно, оказалось неэффективно. Все набранные пациенты получают АВ-16В5 (называемое здесь гуманизированным 16В5) в дозе 12 мг/кг один раз в неделю в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м² один раз каждые 3 недели.

Цели

Основной целью этого исследования является определение частоты объективного

ответа (ЧОО) по RECIST 1.1 у пациентов, получающих комбинацию АВ-16В5 и доцетаксела.

Другой основной целью этого исследования является определение частоты объективного ответа (ЧОО) по RECIST 1.1 у пациентов, получающих комбинацию АВ-16В5 и доцетаксела.

Еще одной основной целью данного исследования является определение безопасности и переносимости комбинации АВ-16В5 и доцетаксела.

Вторичной целью этого исследования является определение степени клинической пользы (полный ответ (CR), частичный ответ (PR) и стабильное заболевание (SD)) по RECIST 1.1 у пациентов, получающих комбинацию АВ-16В5 и доцетаксела.

Другой вторичной целью этого исследования является определение продолжительности ответа (CR и PR) по RECIST 1.1 у пациентов, получающих комбинацию АВ-16В5 и доцетаксела.

Еще одной вторичной целью этого исследования является определение продолжительности стабильного заболевания по RECIST 1.1 у пациентов, получающих комбинацию АВ-16В5 и доцетаксела.

Еще одной вторичной целью этого исследования является определение выживаемости без прогрессирования (PFS) согласно RECIST 1.1 у пациентов, получающих комбинацию АВ-16В5 и доцетаксела.

Другой вторичной целью этого исследования является определение общей выживаемости (OS) у пациентов, получающих комбинацию АВ-16В5 и доцетаксела.

Еще одной вторичной целью данного исследования является определение фармакокинетики АВ-16В5 в этой популяции пациентов.

Исследовательская цель этого исследования - провести исследовательскую фармакодинамическую оценку влияния комбинации АВ-16В5 и доцетаксела на биомаркеры эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), биомаркеры иммунных клеток и иммунные контрольные точки в биоптатах опухолей.

Исследовательская цель этого исследования - оценить реакцию заболевания с помощью iRECIST у пациентов, проходящих лечение после прогрессирования.

План исследования

Исследование представляет собой открытое одностороннее многоцентровое исследование фазы II АВ-16В5 в комбинации с доцетакселом у ранее проходивших лечение пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после лечения платиносодержащим дуплетом и антителом против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1, вводимых одновременно или последовательно. Примерно 40 пациентов участвуют в этом исследовании и получают АВ-16В5 в дозе 12 мг/кг один раз в неделю в дни 1, 8 и 15 в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м² один раз в 3 недели в день 1. Один цикл лечения состоит из 21 дня (3 недели). Профиль безопасности комбинации АВ-16В5 и доцетаксела исследуют во время вводного периода безопасности, когда первые 8

пациентов завершают один цикл лечения.

Пациентов оценивают каждые 6 недель с помощью рентгенографической визуализации для оценки ответа на лечение с использованием критериев оценки ответа на солидные опухоли (RECIST) 1.1 для определения частоты объективного ответа (ЧОО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Анализ отсутствия целесообразности проводят для минимизации воздействия неэффективного лечения на пациента. Парные биопсии опухолей (до лечения и во время лечения) собирают у всех пациентов. Нежелательные явления отслеживаются на протяжении всего исследования и классифицируются по степени тяжести в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений NCI (CTCAE). Исследуемое лечение продолжается до тех пор, пока не появятся доказательства прогрессирования заболевания (определенные в соответствии с RECIST 1.1), нежелательные явления неприемлемой степени тяжести, связанные с лечением, запрос пациента на прекращение или решение исследователя о том, что дальнейшее лечение не отвечает интересам пациента. Лечение после прогрессирования допускается, если исследователь считает, что пациент клинически стабилен. Пациенты, которым необходимо прекратить доцетаксел из-за токсичности, продолжают лечение АВ-16В5.

Вводный период для оценки безопасности

Профиль безопасности АВ-16В5 в дозе 12 мг/кг, вводимой один раз в неделю в дни 1, 8 и 15, в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м² один раз в 3 недели в день 1, изучают в ходе вводного периода для оценки безопасности, когда первые 8 пациентов завершили один цикл лечения. Решение о снижении дозы АВ-16В5 может быть принято с использованием модифицированного метода интервала вероятности токсичности (mTPI) Ошибка! Закладка не определена . Ошибка! Закладка не определена.

Исследуемое лечение считается приемлемым, если в течение первого цикла у первых 8 пациентов, получавших лечение, наблюдалось не более 3 дозолимитирующих токсичностей (DLT).

Для этих целей DLT определяется как негематологическая токсичность степени ≥ 3 , возникающая во время 1-го цикла терапии. Кроме того, к DLT относят следующие гематологические проявления токсичности:

Нейтропения или тромбоцитопения степени $\geq 4 > 7$ дней

Тромбоцитопения ≥ 3 степени с кровотечением

Фебрильная нейтропения ≥ 3 степени

Токсичность, которая явно и неопровержимо обусловлена прогрессированием заболевания или внешними причинами, не должна рассматриваться как DLT. Кроме того, следующие негематологические токсичности не следует считать DLT:

Артралгия или миалгия 3 степени, которая возвращается к степени ≤ 1 в течение < 7 дней при соответствующем поддерживающем лечении.

Тошнота, рвота или диарея 3 степени, которая возвращается к степени ≤ 1 в течение < 72 часов при соответствующей поддерживающей терапии.

Усталость 3 степени, продолжающаяся <7 дней.

Нарушения электролитного баланса 3 степени, которые длятся менее 72 часов и не связаны с клиническими симптомами.

Повышение амилазы или липазы 3 степени, не связанное с симптомами или клиническими проявлениями панкреатита

Деэскалацию АВ-16В5 проводят, если у первых 8 пациентов, прошедших лечение, наблюдается более 3 DLT.

В таком случае следующих трех пациентов подвергают лечению АВ-16В5 в дозе 9 мг/кг, АВ-16В5 вводят один раз в неделю в дни 1, 8 и 15 в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м² один раз в 3 недели в день 1. Если в течение первого цикла у этих 3 пациентов наблюдается 0 или 1 DLT, АВ-16В5 в дозе 9 мг/кг считается приемлемым.

Если наблюдается более 1 DLT, проводят окончательное снижение дозы АВ-16В5 до 6 мг/кг и оценивают профиль безопасности с использованием того же процесса, что описан выше.

Критерии включения:

Пациенты, включенные в исследование, соответствуют следующим критериям включения:

Пациенты (мужчины или небеременные женщины), достигшие ≥ 18 лет на день подписания информированного согласия.

Пациенты, имеющие гистологически или цитологически подтвержденный диагноз немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) (стадия III-IV) и по меньшей мере с одним измеримым поражением, определенным согласно RECIST 1.1.

Пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после лечения антителом против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1 и платиносодержащим дуплетом, вводимых одновременно или последовательно.

Пациенты, имеющие нацеливаемую драйверную мутацию в гене EGFR или ALK, допускаются к участию в исследовании после неэффективности доступной таргетной терапии и прогрессирования заболевания после лечения антителом против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1 и платиносодержащим дуплетом, вводимыми одновременно или последовательно.

Пациенты, имеющие адекватную органную и иммунную функцию, как указано в Таблице 7 ниже:

система	Лабораторные данные
Кровь	
Абсолютное количество нейтрофилов (АКН)	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (1500 клеток/мм ³)
Тромбоциты	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (100000 клеток/мм ³)

Гемоглобин	≥ 90 г/л
Печень	
Общий билирубин	\leq ВПН
АСТ (СГОТ) и АЛТ (СГПТ)	$\leq 1,5$ X ВПН, кроме случаев, когда это вторично по отношению к метастазам в печени
Щелочная фосфатаза	$\leq 2,5$ X ВПН
Почки	
Клиренс креатинина ^a	≥ 60 мл/мин
Коагуляция	
Международное нормализованное отношение (МНО)	$\leq 1,5$ X ВПН ^b
^a Клиренс креатинина следует рассчитывать по методу Кокрофта-Голта.: $\text{КрКл} = [(140 - \text{возраст}) \times \text{масса (кг)} \times (0,85 \text{ только для женщин})] / (72 \times \text{сывороточный креатинин})$ ^b если пациент получает антикоагулянтную терапию, то МНО должно находиться в пределах терапевтического диапазона.	

Пациенты с опухолевым поражением, поддающиеся биопсии, без противопоказаний для биопсии.

Пациенты, имеющие статус работоспособности ≤ 2 по Восточной кооперативной онкологической группе (ECOG).

Пациенты, имеющие ожидаемую продолжительность жизни не менее 3 месяцев.

Пациенты, выздоровевшие от токсических эффектов, возникших в результате последнего лечения рака, до степени 1 или ниже. Если пациенты перенесли серьезную операцию или получили лучевую терапию, они выздоровели от осложнений и/или токсичности.

Пациенты женского пола детородного возраста, имеющие отрицательный результат теста на беременность в моче или сыворотке крови в течение 72 часов до приема первой дозы исследуемого препарата. Если анализ мочи положительный или отрицательный результат не может быть подтвержден, потребуется сывороточный тест на беременность. Сывороточный тест на беременность предпочтительно должен быть отрицательным, чтобы пациент имел право на участие в нем.

Пациенты (как мужчины, так и женщины) репродуктивного потенциала готовы практиковать высокоэффективные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 90 дней после приема последней дозы исследуемого лекарства.

Воздержание приемлемо, если это обычный образ жизни пациента.

Пациенты женского пола не считаются имеющими детородный потенциал, если в анамнезе у них имеется хирургическое бесплодие или признаки постменопаузального статуса, определяемые как любое из следующих:

Возраст ≥ 45 лет, менструаций нет более 2 лет.

Аменорея в течение < 2 лет без гистерэктомии и овариэктомии, уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH) в постменопаузальном диапазоне при скрининге.

После гистерэктомии, овариэктомии или перевязки маточных труб. Документированная гистерэктомия или овариэктомия должна быть подтверждена медицинскими записями о фактической процедуре или ультразвуковым исследованием. Перевязка маточных труб должна быть подтверждена медицинскими документами о фактической процедуре.

Следует понимать, что критерии включения предназначены только для целей клинического исследования и не должны рассматриваться как ограничения одобренного лекарственного средства для лечения.

Критерий исключения

Пациенты, включенные в исследование, соответствуют следующим критериям исключения:

Пациенты, ранее получавшие терапию АВ-16В5.

Пациенты, ранее получавшие терапию доцетакселом для лечения NSCLC.

Пациенты, которые в настоящее время участвуют или участвовали в исследовании исследуемого агента или использовали исследуемое устройство в течение 21 дня до приема первой дозы исследуемого препарата. 21-дневное окно следует рассчитывать с учетом последней дозы исследуемого противоопухолевого препарата или последнего использования исследуемого устройства с противоопухолевым назначением.

Пациенты, которые получали какое-либо противоопухолевое лечение в течение 3 недель или лучевую терапию в течение 2 недель до получения первой дозы исследуемого лечения или которые не выздоровели от нежелательных явлений до степени 1 или ниже. К участию допускаются пациенты с алопецией.

Пациенты, которым во время исследования потребуется любая другая форма системной или локализованной противоопухолевой терапии. Это включает поддерживающую терапию другим агентом или лучевую терапию.

Пациенты, которые получают дозу преднизолона (или его эквивалента) в дозе > 10 мг/день в течение 7 дней до первой дозы исследуемого препарата или любой другой формы иммуносупрессивного лекарственного средства (разрешено предварительное лечение кортикостероидами и/или после лечения доцетакселом).

Пациенты, которым требуется лечение сильным ингибитором CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, атазанавиром, индинавиром, нефазодоном, нелфинавиром, ритонавиром, саквинавиром, телитромицином и

вориконазолом). Пациенты могут быть включены, если существует альтернативное лечение слабым ингибитором СУР3А4 и они готовы изменить до рандомизации. Если пациент согласен перейти с сильного ингибитора на слабый ингибитор СУР3А4, прием сильного ингибитора необходимо прекратить по меньшей мере за 7 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

Пациенты, у которых имеется другое злокачественное новообразование, которое прогрессирует или требует активного лечения. Исключения включают базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи или рак шейки матки *in situ*.

Пациенты, у которых обнаружены активные метастазы в центральную нервную систему и/или карциноматозный менингит. Пациенты с ранее лечившимися метастазами в головной мозг могут участвовать, если они были клинически стабильны в течение как минимум 2 недель до приема первой дозы исследуемого препарата, если у них нет признаков новых или увеличивающихся метастазов в головной мозг и если они не получают дозу > 10 мг/день преднизолона (или его эквивалента) в течение 7 дней до приема первой дозы исследуемого препарата.

Пациенты с клинически значимыми отклонениями ЭКГ.

Пациенты, которые получили или получают живую вакцину в течение 30 дней до первой дозы исследуемого лечения.

Пациенты с известной историей иммунодефицита человека (ВИЧ).

Пациенты с активной инфекцией гепатита В или С.

Пациенты с активной инфекцией, требующие антибиотикотерапии.

Пациенты с известной историей злоупотребления алкоголем или другими психоактивными веществами в течение последнего года.

Пациенты с известной гиперчувствительностью к доцетакселу или препаратам, содержащим полисорбат 80.

Пациенты, у которых в анамнезе или в настоящее время имеются данные о каком-либо состоянии, терапии или лабораторных отклонениях, которые могут исказить результаты исследования, мешают участию пациента на протяжении всего исследования или если это не отвечает интересам пациента участвовать в исследовании.

Пациенты с медицинскими, социальными или психосоциальными факторами, которые, по мнению лечащего исследователя, могут повлиять на безопасность или соблюдение процедур исследования.

Пациенты, которые беременны или кормят грудью или ожидают зачатия или рождения детей в течение прогнозируемой продолжительности исследования в течение 90 дней после приема последней дозы АВ-16В5 или последней дозы доцетаксела.

Следует понимать, что критерии исключения предназначены только для целей клинического исследования и не должны рассматриваться как ограничения одобренного для лечения препарата.

Лечение исследования

Исследуемое лекарственное средство, доза и способ введения

AB-16B5

AB-16B5 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG2, нацеленное на sCLU для ингибирования опухолеассоциированного ЕМТ (гуманизированное 16B5). AB-16B5 поставляется во флаконах по 10 мл с концентрацией белка 10 мг/мл. AB-16B5 приготовлен в цитратном буферном растворе с рН 6. Флаконы AB-16B5 хранят в вертикальном положении при температуре 2-8°C.

Пациенты будут получать AB-16B5 посредством 60-минутной внутривенной инфузии один раз в неделю (условия инфузии см. в аптечном руководстве) в дни 1 (до инфузии доцетаксела), 8 и 15. Доза AB-16B5 будет определена во время вводного периода оценки безопасности.

Пациентов, у которых наблюдаются реакции, связанные с инфузией, будут лечить кортикостероидами, такими как дексаметазон. При необходимости можно также использовать антигистаминные препараты и ацетаминофен.

Премедикация для предотвращения инфузионной реакции, связанной с AB-16B5, первоначально не будет применяться. Пациентам, у которых возникли реакции, связанные с инфузией, будет проведена премедикация следующим образом:

Степень 1 (легкая): отсутствие премедикации при последующем введении дозы.

Степень 2 (умеренная): дексаметазон 8 мг перорально 2 раза в день за день до инфузии AB-16B5 и ацетаминофен 650 мг перорально и димедрол 25-50 мг перорально за 30-60 минут до инфузии AB-16B5.

Степень 3 (тяжелая) и степень 4 (опасная для жизни): Пациент будет отстранен от дальнейшего лечения AB-16B5.

В любой момент исследования, если у нескольких пациентов наблюдаются клинически значимые реакции, связанные с инфузией, исследователь может по согласованию со спонсором принять решение о проведении премедикации для всех новых пациентов.

Доцетаксел

Доцетаксел будет вводиться в дозе 75 мг/м² путем внутривенной 60-минутной инфузии один раз в 3 недели в первый день. Доцетаксел будет готовиться и вводиться в соответствии с утвержденной инструкцией по применению/фармакопейной статьей на лекарственный продукт.

Всем пациентам следует провести премедикацию кортикостероидами в соответствии со стандартной практикой больницы. С транссудацией вен и случайными утечками следует обращаться в соответствии со стандартной практикой больницы.

Продолжительность лечения

Один цикл лечения будет состоять из 21 дня (3 недель).

Исследуемое лечение будет продолжаться до тех пор, пока не появятся доказательства прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, пока пациенту не потребуется прекращение исследуемого лечения или пока исследователь не посчитает, что дальнейшее лечение не отвечает интересам пациента. Пациенты, которым необходимо

прекратить прием доцетаксела из-за токсичности, продолжают прием АВ-16В5.

Лечение после прогрессирования будет разрешено, если исследователь считает, что пациент клинически стабилен. Решение о клинической оценке учреждения должно основываться на клинической стабильности пациентов, как определено ниже:

Клиническая стабильность определяется следующим образом:

Отсутствие симптомов и признаков, указывающих на клинически значимое прогрессирование заболевания, включая ухудшение лабораторных показателей.

Отсутствие снижения показателя общего состояния по шкале ECOG

Отсутствие быстрого прогрессирования заболевания.

Отсутствие прогрессирующей опухоли в критических анатомических участках (например, сдавливание спинного мозга), требующей срочного альтернативного медицинского вмешательства.

Любому пациенту, который считается клинически нестабильным, следует прекратить участие в пробном лечении при первых радиологических признаках PD.

Исследуемое лечение, снижение дозы после вводной фазы оценки безопасности

АВ-16В5 Снижение дозы

Пациентам, у которых наблюдаются какие-либо нежелательные явления степени ≥ 3 , которые возможно или вероятно связаны с АВ-16В5 и не требуют прекращения лечения, следует снизить дозу АВ-16В5 на один уровень дозы (Таблица 8 ниже).

Лечение будет возобновлено в более низкой дозе только после снижения нежелательного явления до степени ≤ 1 .

Уровень начальной дозы	Уменьшенная доза
12 мг/кг	9 мг/кг
9 мг/кг	6 мг/кг
6 мг/кг	Отмена АВ-16В5

Пациентам, чья первоначальная доза АВ-16В5 была снижена из-за токсичности, повторного повышения дозы не будет.

Снижение дозы доцетаксела

Пациентам, у которых наблюдается фебрильная нейтропения, количество нейтрофилов < 500 клеток/мм³ в течение более одной недели, тяжелые или кумулятивные кожные реакции или другие негематологические проявления токсичности ≥ 3 степени, которые считаются связанными с доцетакселом, следует приостановить лечение до разрешения токсичности, а затем возобновить прием на уровне 60 мг/м². В зависимости от состояния пациента лечение АВ-16В5 может продолжаться в течение этого периода.

Пациентам, у которых развивается периферическая нейропатия степени ≥ 3 , следует прекратить прием доцетаксела.

Пример 8. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ II. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

Начальный период безопасного лечения подтвердил, что доза АВ-16В5 12 мг/кг

один раз в неделю и доза доцетаксела 75 мг/м² являются безопасными. Таким образом, ожидается, что более низкие дозы также могут быть безопасными.

На Фигуре 5 представлена диаграмма, показывающая продолжительность лечения пациентов как лучший ответ согласно RECIST 1.1: у 5 пациентов наблюдался частичный ответ (PR), у 11 пациентов наблюдалось стабильное заболевание (SD) и у 4 пациентов наблюдалось прогрессирующее заболевание (PD) у 20 оцениваемых пациентов.

Как видно из Фигуры 5, 4 пациента с NSCLC из 5 (пациенты 1, 2, 4 и 12), демонстрирующие признаки частичного ответа, имеют низкую экспрессию PD-L1 ((TPS) $\leq 15\%$).

Более того, как видно из Фигуры 5, у некоторых пациентов клиническая польза наблюдается уже после двух циклов лечения и сохраняется в течение по меньшей мере 6 недель и более после первого определения ответа на лечение.

Кроме того, скрининг на мутацию KRAS был проведен у восьми пациентов с признаками частичного ответа или стабильного заболевания (Пациенты 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12 и 13). Четыре из них оказались отрицательными по мутации KRAS (пациенты 3, 4, 6 и 8), а четыре - положительными (7, 9, 12 и 13) (данные не показаны).

Биопсии некоторых пациентов, находящихся на лечении, были получены для анализа различных параметров. Пятна H&E были проанализированы сертифицированным патологоанатомом. Детектирование маркеров опухолевых клеток и иммунных клеток проводили на последовательных гистологических срезах. Срезы были оцифрованы и проанализированы с использованием алгоритмов, созданных с использованием открытого программного обеспечения QuPath™.

Гистологический анализ биопсий двух исследуемых пациентов до и во время лечения проиллюстрирован на Фигурах 6a-6d. Срезы опухолей окрашивали гематоксилином и эозином. Образцы до лечения в основном состоят из неопластических опухолевых клеток без признаков воспалительных клеток (a и c). Напротив, в обработанных образцах можно было обнаружить очень мало опухолевых клеток (b и d). Кроме того, наблюдались цитопатические изменения, вызванные доцетакселом (стрелки b и d), а также интенсивный воспалительный инфильтрат.

Пациент 1 (PT1)

Показатель PD-L1 TPS, определенный во время терапии первой линии, составил 0%. Результаты сканирования после восьми циклов лечения показали уменьшение размера целевых поражений на 50%. Таким образом, у этого пациента наблюдаются признаки частичного ответа.

Анализ биопсии перед лечением выявил умеренную лимфоцитарную инфильтрацию в одном образце, тогда как фиброз и хронический воспалительный инфильтрат присутствовали в другом. Однако большая часть другого ядра была заменена неопластическими опухолевыми клетками с массивным некрозом. Ни в одном из четырех биоптатов во время лечения не было обнаружено остаточных опухолевых клеток. В ядрах тканей, подвергавшихся лечению, наблюдалась фиброзная ткань с хроническим

лимфоплазмочитарным воспалением. В отдельных участках обнаружена выраженная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. В образцах, подвергавшихся лечению, не обнаруживаются остаточные опухолевые клетки. Следует отметить, что в ядрах, подвергавшихся лечению, присутствуют фиброз и хроническое воспаление. Опухолевые клетки были замечены только в условиях до лечения.

Анализ биомаркера пролиферации Ki-67 показал плотное окрашивание в состоянии до лечения и сильное снижение сигнала в образцах после лечения. Анализ изображений выявил снижение пролиферативных опухолевых клеток на 42% после второго цикла лечения.

Анализ изображения окрашивания Е-кадгерина в биопсии перед лечением выявил большое количество опухолевых клеток с Н-оценкой 166. В биопсии на фоне лечения не наблюдалось окрашивания Е-кадгерина, что позволяет предположить, что лечение было эффективным в уничтожении опухолевых клеток.

Анализ изображения окрашивания CD3 в биопсии перед лечением показал, что до начала лечения опухоль была плохо инфильтрирована Т-лимфоцитами. Однако в биопсии на фоне лечения наблюдали увеличение сигнала CD3 на 45%.

Анализ изображения окрашивания CD4 показал 100% увеличение количества CD4 Т-клеток в биопсии на фоне лечения, и которое увеличилось с 4% до 8% клеток в интересующей области.

Анализ изображения окрашивания CD8 показал 100% увеличение количества CD4 Т-клеток в биопсии на фоне лечения, и которое увеличилось с 7% до 13% клеток в интересующей области.

Пациент 2 (PT2)

Показатель PD-L1 TPS, определенный во время терапии первой линии, составил 0%. Пациент прекратил прием доцетаксела на 33 неделе. КТ выполняли после второго, четвертого, шестого, восьмого и десятого цикла, выявляя уменьшение размера целевых поражений с 24% в конце 2-го цикла до 43% в конце 10-го цикла. Таким образом, у этого пациента наблюдаются признаки частичного ответа.

Анализ биопсий опухолей показал, что образцы до лечения содержат больше базофилов, что отражает наличие многочисленных агрегатов опухолевых клеток. Напротив, в образцах во время лечения (конец 2-го цикла) наблюдались большие эозинофильные области, отражающие обширный стромальный фиброз. Изображение состояния до лечения при более высоком увеличении показало широко распространенное поражение опухоли. Следует отметить, что в ядрах опухолей наблюдаются цитологические аномалии, но нет изменений, позволяющих предположить недавнее воздействие химиотерапии. Воспалительная реакция вокруг опухолевых очагов отсутствовала. В ходе лечения были получены важные результаты: цитопатические эффекты, фиброз и хроническое лимфоплазмочитарное и гистиоцитарное воспаление. Имелись участки плотной склеротической ткани с хроническими воспалительными клетками и несколько остаточных опухолевых клеток с цитопатическими изменениями,

соответствующими действием химиотерапевтического агента на клеточное веретено. Крупные анеуплоидные и гигантские клетки напоминают изменения, вызванные доцетакселом.

Анализ биомаркера пролиферации Ki-67 показал плотное окрашивание в состоянии до лечения и сильное снижение сигнала в образцах после лечения. Анализ изображений выявил снижение пролиферативных опухолевых клеток на 67,2% после второго цикла лечения.

Анализ изображения окрашивания Е-кадгерина в биопсии перед лечением выявил большое количество опухолевых клеток с Н-оценкой 166. В биопсии на фоне лечения не наблюдалось окрашивания Е-кадгерина, что позволяет предположить, что лечение было эффективным в уничтожении опухолевых клеток.

Анализ изображения окрашивания CD3 в биопсии перед лечением показал, что до начала лечения опухоль была плохо инфильтрирована Т-лимфоцитами. Однако в биопсии на фоне лечения наблюдали увеличение сигнала CD3 на 304%.

Анализ изображения окрашивания CD4 показал 100% увеличение количества CD4 Т-клеток в биопсии на фоне лечения, и которое увеличилось с 4% до 8% клеток в интересующей области.

Анализ изображения окрашивания CD8 показал 100% увеличение количества CD4 Т-клеток в биопсии на фоне лечения, и которое увеличилось с 7% до 13% клеток в интересующей области.

Пациент 3 (PT3)

Показатель PD-L1 TPS, определенный во время терапии первой линии, составил 90%. Пациент продолжал получать лечение первой линии в течение 14 месяцев до прогрессирования опухоли. Результаты КТ после шестого цикла лечения показали уменьшение размеров опухолевых поражений на 12%. Таким образом, у этого пациента наблюдаются признаки стабильного заболевания.

Пациент 4 (PT4)

Показатель PD-L1 TPS, определенный во время терапии первой линии, составил 15%. Результаты КТ показали уменьшение размера опухолевых поражений на 34,6% и 42% после двух и четырех циклов лечения, соответственно. Таким образом, у этого пациента наблюдаются признаки частичного ответа.

Таким образом, биопсия опухоли, полученная до комбинированного лечения антителом против кластерина и доцетакселом, показала, что опухоль была плохо инфильтрована Т-лимфоцитами. Напротив, биопсия во время лечения показала признаки лимфоплазмочитарного и/или гистиоцитарного воспаления. Конкретно наблюдали присутствие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), третичных лимфоидных структур (TLS), макрофагов и NK-клеток.

Записи также показывают, что у некоторых пациентов, включенных в это клиническое исследование, были опухоли с низкой экспрессией PD-L1 или без признаков экспрессии PD-L1 до лечения антителами против иммунных контрольных точек. Девять

из пятнадцати пациентов имеют $TPS \leq 15\%$. Из этих девяти пациентов семь характеризуются наличием $TPS \leq 1\%$, а пять можно дополнительно охарактеризовать как имеющие $TPS < 1\%$.

Относительно слабая инфильтрация иммунных клеток, наблюдаемая в биоптатах опухолей, в сочетании с низкой экспрессией PD-L1, может частично объяснить неудачу лечения, включающего антитело против иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1.

Предварительные результаты NCT04364620 показывают, что лучшим ответом в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1 является частичный ответ (PR) для 5 пациентов, стабильное заболевание (SD) для 11 пациентов и прогрессирующее заболевание (PD) для 4 пациентов для в целом 20 поддающихся оценке пациентов (по критериям RECIST 1.1 см. Eisenhauer, Eur J Cancer, 45 (2009) 228-247). Эти предварительные данные свидетельствуют о признаках эффективности. Более того, текущие данные свидетельствуют об увеличении выживаемости без прогрессирования по сравнению с монотерапией доцетакселом в той же популяции пациентов.

Также представляется, что пациенты с NSCLC с низкой оценкой доли опухоли PD-L1 (TPS) могут получить пользу от лечения по настоящему изобретению.

Например, доказательства частичного ответа (согласно определению RECIST 1.1) были обнаружены у четырех пациентов с NSCLC, имеющих опухоль с показателем доли опухоли PD-L1 (TPS) $\leq 15\%$. У трех из этих пациентов TPS PD-L1 $< 1\%$, включая одного пациента с мутацией KRAS.

Признаки стабильного заболевания, как определено RECIST 1.1, также наблюдались у трех пациентов с NSCLC, имеющих опухоль с показателем доли опухоли PD-L1 (TPS) $\leq 1\%$, включая одного пациента с опухолью с показателем доли опухоли PD-L1 (TPS) $< 1\%$ с мутацией KRAS.

Противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может представлять собой альтернативу монотерапии с использованием антител против иммунных контрольных точек PD-1 или PD-L1 или в комбинации с химиотерапией, особенно у пациентов с поражениями с низкой экспрессией PD-L1 или без признаков экспрессии PD-L1. Противоопухолевая терапия по настоящему изобретению также может представлять собой альтернативу для больных раком, которым не подходит лечение, включающее ингибитор иммунной контрольной точки PD-1 или PD-L1, или которое вряд ли получит пользу от него.

Представленные в настоящем описании данные показывают, что противоопухолевое лечение по настоящему изобретению является безопасным и демонстрирует признаки эффективности.

Представленные в настоящем описании данные также показывают, что противоопухолевое лечение по настоящему изобретению способствует инфильтрации иммунных клеток. Лечение, в свою очередь, может привести к регрессу поражений или стабилизации их роста. Таким образом, противоопухолевая терапия по настоящему изобретению может быть использована для модуляции противоопухолевого иммунного

ответа.

Описанные в настоящем документе варианты осуществления и примеры являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения. По замыслу авторов изобретения, вариации вышеизложенных вариантов осуществления, включая альтернативы, модификации и эквиваленты, включены в формулу изобретения. Цитаты, перечисленные в настоящей заявке, включены сюда посредством ссылки.

Список литературы

Al-Lazikani *et al.*, Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins. *J Mol Biol* 273:927-948, 1997.

Brochet *et al.* IMGT/V-QUEST: the highly customized and integrated system for IG and TR standardized V-J and V-D-J sequence analysis. *Nucl Acids Res* 36:W503-W508, 2008.

Andrew C.R. Martin, *Antibody Engineering Vol. 2, Chapter 3: Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. R. Kontermann and S. Dubel (eds.), DOI 10.1007/978-3-642-01147-4_3, # Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010

Shibue, T., Weinberg, R. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 14: 611-629 (2017).

Terry, S., Savagner, P., Ortiz- Cuaran, S., Mahjoubi, L., Saintigny, P., Thiery, J.- P. and Chouaib, S., New insights into the role of EMT in tumor immune escape. *Mol Oncol*, 11: 824-846 (2017).

Lenferink, A., Cantin, C., Nantel, A. et al. Transcriptome profiling of a TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition reveals extracellular clusterin as a target for therapeutic antibodies. *Oncogene* 29: 831-844 (2010).

New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)" E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij; *Eur J Cancer*, 45 (2009) 228 -24 .

Cristiano Ferrario, Julie Laurin, Leon Van Kempen, Caroline Lambert, Alan Spatz, Oksana Markova, Gerald Batist, Adrian Langleben, Mario Filion, Jacques Jolivet. Phase 1 first-in-human study of anti-clusterin antibody AB-16B5 in patients with advanced solid malignancies [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017*; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2017;77(13 Suppl): Abstract nr CT098. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-CT098.

Hodge, J.W. Garnett, C.T., Farsaci, B., et al. Chemotherapy-induced immunogenic modulation of tumor cells enhances killing by cytotoxic T lymphocytes and is distinct from immunogenic cell death. *Int. J. Cancer*. 133: 624-636 (2013).

Jiang X, Dudzinski S, Beckermann KE, et al. MRI of tumor T cell infiltration in response to checkpoint inhibitor therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000328. doi:10.1136/jitc-2019-000328.

MacCallum, R. M., Martin, A. C. R. and Thornton, J. T. «Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography» *J. Mol. Biol.* 262:732-745, 1996.

Wu and Kabat, An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. J Exp Med 132:211-250, 1993.

Таблица 9: ТАБЛИЦА СПИСКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

ID	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	SEQ ID NO:
16B5 CDRL1	KSSQSLNLSRTRKNYLA	1
16B5 CDRL2	WASTRES	2
16B5 CDRL3	KQSYNLWT	3
16B5 CDRH1_v1	GFNIKDIYMH	4
16B5 CDRH2_v1	RIDPAYGNTKYDPKFQG	5
16B5 CDRH3_v1	RYDTAMDY	6
16B5 CDRH1_v2	GFNIKDIY	35
16B5 CDRH2_v2	IDPAYGNT	36
16B5 CDRH3_v2	ARRYDTAMDY	37
VL 16B5 мыши	DIVMSQSPSSLA VSAGEKVTMSCKSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVYYCKQSYNLWTFGGGTKLEFK	7
VH 16B5 мыши	EVQLQQSGAELVKPGASVRLSCTTSGFNKDIYMHVWVKQRPEQGLEWIGRIDPAYGNTKYDPKFQGGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCARRYDTAMDYWGQGTSVTVSS	8
VL гуманизованного 16B5	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFLTITISLQAEDVAVYYCKQSYNLWTFGQGTKLEIK	9
VH гуманизованного 16B5	QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNKDIYMHVWVQQAPGKGLEWMGRIDPAYGNTKYDPKFQGRVTITADTSTD TAYMELSSLRSEDTA VYYCARRYDTAMDYWGQGTLVTVSS	10
Легкая цепь гуманизованного 16B5	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFLTITISLQAEDVAVYYCKQSYNLWTFGQGTKLEIKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAAKLVNQWVVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	11
Тяжелая цепь гуманизованного 16B5	QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNKDIYMHVWVQQAPGKGLEWMGRIDPAYGNTKYDPKFQGRVTITADTSTD TAYMELSSLRSEDTA VYYCArRYDTAMDYwgqgtlvtvsASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV	12

	DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLSDSGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	
Нуклеиновая кислота легкой цепи гуманизированн ого16B5	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTG CTGTGGATCTCCGGCGCCTACGGCGACATCGTGAT GACCCAGTCCCCCGACTCCCTGGCCGTGTCCCTGG GCGAGAGAGCCACCATCAACTGCAAGTCCTCCCAG TCCCTGCTGAACTCCCGGACCCGGAAGAATACTACCT GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCTA AGCTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGGGAGTCC GGCGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCCGGCAGCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGG CCGAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCAAGCAGTCC TACAACCTGTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCT GGAGATCAAGCGGACTGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAG CCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGTTAG	13
Нуклеиновая кислота тяжелой цепи гуманизированн ого16B5	ATGGACTGGACCTGGCGGATCCTGTTCCCTGGTGGC CGCTGCTACCGGCACCCACGCCAGGTGCAGCTGG TGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGCC ACCGTCAAGATCAGCTGCAAGGTGTCCGGCTTCAA CATCAAGGACATCTACATGCACTGGGTGCAGCAGG CTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATGGGCCGGATC GACCCTGCCTACGGCAACACCAAGTACGACCCTAA GTTCCAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACCT CCACCGACACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTG CGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCG GAGATACGACACCGCCATGGATTACTGGGGCCAGG GCACCCTGGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAA CTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGT TGAGCGCAAATGTTGTGTGTCGAGTGCCACCGTGCC CAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCCTCT TCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGT	14

	ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACT GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCAT CTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCA CACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA	
21B12 CDRL1	KSSQSLLYSSNQKNYLA	15
21B12 CDRL2	WASTRES	16
21B12 CDRL3	QYYIYPRT	17
21B12 CDRH1_v1	GYTFTNYGMH	18
21B12 CDRH2_v1	WINTYTGEPTYADDFKG	19
21B12 CDRH3_v1	DGFLYFFDY	20
21B12 CDRH1_v2	GYTFTNYG	38
21B12 CDRH2_v2	INTYTGEP	39
21B12 CDRH3_v2	DGFLYFFDY	40
VL 21B12 Мыши	DIVMSQSPSSLA VSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKN YLAWYQQRPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGS GTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQYYIYPRTFGGGTKL EIK	21
VH 21B12 Мыши	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMHW VKQAPGKGLKWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFAFS LETSASTAYLQINNKNEDTATYFCARDGFLYFFDYW GQGTLTVSS	22
VL гуманизованн ого 21B12	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YLAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYIYPRTFGQGTKL EIK	23
VH гуманизованн ого 21B12	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMH WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDGFLYFFDY WGQGLTVTVSS	24
Легкая цепь гуманизованн ого 21B12	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YLAWYQQKPGQPPLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYIYPRTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVCLLNDFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	25

Тяжелая цепь гуманизированн ого 21B12	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMH WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARdGFLYFFDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGFSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	26
Нуклеиновая кислота легкой цепи гуманизированн ого 21B12	ATGGTGTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTG CTGTGGATCTCTGGCGCCTACGGCGACATCGTGAT GACCCAGTCCCCGACTCTCTGGCTGTGTCCCTGGG CGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCTCCCAGT CCCTGCTGTACTCCTCCAACCAGAAGAACTACCTG GCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGCCTCCTAA GCTGCTGATCTACTGGGCTCCACCCGGGAATCTG GCGTGCCTGACCGGTTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCA CCGACTTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGGCC GAGGACGTGGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACTA CATCTACCCTCGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGC TGAAATCAAGCGGACCGTGGCCGCTCCTTCCGTG TTCATCTTCCCCCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCC GGACCGCCTCTGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTT TACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCC GTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACTC CCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCC ACCAGGGCCTGTCTCTCCCGTGACCAAGTCCTTCA ACCGGGGCGAGTGCTGA	27
Нуклеиновая кислота тяжелой цепи гуманизированн ого 21B12	ATGGACTGGACCTGGCGGATCCTGTTTCTGGTGGC CGCTGCTACCGGCACACACGCCCAGGTGCAGCTGG TGCAGTCCGGCTCCGAGCTGAAGAAACCTGGCGCC TCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACAC CTTCACCAACTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGG CACCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATC AACACCTACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA CTTCAAGGGCAGATTTCGTGTTCTCCCTGGACACCTC CGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCTCCCTGAA GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGG ACGGCTTCTGTACTTCTTCGACTACTGGGGCCAGG GCACCCTGGTGACCGTGTCTCTGCCTCCACCAAG GGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCTTGCTCCCGG TCCACCTCTGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTC CTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACA CCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCTCCGGCCTGTACT CCCTGTCTCCGTGGTGACAGTGCCTTCTCCAACCT	28

	TCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCAC AAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGA GCGGAAGTGCTGCGTGGAGTGCCCTCCTTGTCTG CTCCTCCTGTGGCTGGCCCTAGCGTGTTCCTGTTCC CTCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCCGG ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTC CCACGAGGACCCTGAGGTGCAGTTCAATTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCTCGGGAGGAACAGTTCAACTCCACCTTCCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAATACAAGTGAAGGTGTCCAA CAAGGGCCTGCCTGCCCTATCGAAAAGACCATCT CTAAGACCAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTG TACACCCTGCCTCCCTCCCGCGAGGAAATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCT TCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTA ACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCCCT CCTATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGAC AGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGTCC CTGTCTCCTGGCAAGTGA	
Вариабельная область легкой цепи 20E11	DIVLTLSPASLAVSLGQRATISCRASQSVNSSNYSYMH WYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTHF TLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPWTFGGGKLEIK	29
Вариабельная область тяжелой цепи 20E11	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWV KQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLE TSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARTGSSGYFDCWG QGTTLVSS	30
Вариабельная область легкой цепи 11E2, Гр1	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQ QKSSTSPKLWIYDTSKLAGVPGRFSGSGSGNSYSLTI SSMEAEDVATYYCFQSGSGYPFTFGSGTKLEIK	31
Вариабельная область легкой цепи 11E2, Гр2	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQ HKPGKGPLLHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFISIS NLEPEDIATYYCLQYDNLRTFGGGTKLEIK	32
Вариабельная область тяжелой цепи 11E2	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNW VKQNGKSLEWIGNIDPYGTPNYNQKFKGKATLTV DKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCALNSLLRLNAMD YWGQGTSVTVSS	33
Вариабельная область тяжелой цепи 16C11	EVQLQQSGPELGKPGASVKISCKASGYSFTGYNMYW VKQSHRKSLEWIGYIDPYNGDTSYNQKSKGKATLTA DRSSSTAYMHLNSLTSEDSGIYYCARGAYGSSYAYW GQGTLVAVSA	34
аминокислоты 421 и 443 С- концевой области β- субъединицы кластерина человека	LTQGEDQYYLRVTTVASHTSDSDVPSGVTEVVVKLF DSDPITVTVPEVSRKNPKFMETV AEKALQEYRKKHREE	41

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли для лечения рака, причем способ включает введение пациенту противоопухолевой терапии, которая включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент.

2. Способ лечения пациента, имеющего рак, путем стимулирования инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли, причем способ включает введение пациенту противоопухолевой терапии, которая включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент.

3. Способ по п. 1 или 2, где способ приводит к модуляции противоопухолевого иммунного ответа.

4. Способ по любому из предыдущих пп., где противоопухолевая терапия представляет собой комбинированную терапию.

5. Способ по любому из предыдущих пп., где комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и лучевую терапию.

6. Способ по любому из предыдущих пп., где комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и химиотерапию.

7. Способ по п. 6, где химиотерапия включает химиотерапевтическое средство, связанное с резистентностью, опосредованной MDR1/P-гликопротеином.

8. Способ по п. 6, где химиотерапия выбрана из алкилирующего агента, антиметаболита, алкалоида, противоопухолевого антибиотика или их комбинации.

9. Способ по п. 8, где алкилирующий агент выбран из алтретамина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, цисплатина, циклофосамида, дакарбазина, ифосамида, ломустина, мелфалана, темозоломида или трабектедина.

10. Способ по п. 8, где антиметаболит выбран из 5-фторурацила, 6-меркаптопурина, азациитидина, капецитабина, клофарабина, цитарабина, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, пентостатина, пралатрексата, трифлуридина или типирацила.

11. Способ по п. 8, где алкалоид представляет собой винкристин, винбластин, винорелбин, таксаны, этопозид, тенипозид, иринотекан или топотекан.

12. Способ по п. 11, где таксан представляет собой паклитаксел или доцетаксел.

13. Способ по п. 8, где противоопухолевый антибиотик выбран из даунорубицина, доксорубицина, липосомного доксорубицина, эпирубицина, идарубицина или валрубицина.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где противоопухолевую терапию применяют в качестве неоадъювантной терапии.

15. Способ по любому из пп. 1-13, где противоопухолевую терапию применяют в качестве адъювантной терапии.

16. Способ по любому из пп. 1-13, где противоопухолевую терапию вводят до резекции опухоли или хирургического вмешательства.

17. Способ по любому из пп. 1-13, где противоопухолевую терапию вводят после резекции опухоли или хирургического вмешательства.

18. Способ по любому из пп. 1-13, где противоопухолевую терапию вводят до и после резекции опухоли или хирургического вмешательства.

19. Способ обеспечения инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли, включающий введение пациенту антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента.

20. Способ по любому из предыдущих пп., где способ включает стадию введения пациенту доцетаксела.

21. Способ по п. 19 или 20, где способ применяют в качестве адьювантной терапии и/или неоадьювантной терапии.

22. Способ по п. 19 или 20, где способ применяют в качестве неоадьювантной терапии.

23. Способ по п. 19 или 20, где способ применяют в качестве адьювантной терапии.

24. Способ по любому из предыдущих пп., где пациент имеет функциональную иммунную систему.

25. Способ по любому из предыдущих пп., где микроокружение опухоли представляет собой микроокружение первичной опухоли.

26. Способ по любому из предыдущих пп., где микроокружение опухоли представляет собой микроокружение одного или более поражений.

27. Способ лечения пациента, имеющего рак, причем способ включает введение комбинированной терапии, включающей антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и доцетаксел, где пациент имеет функциональную иммунную систему.

28. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR) переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:10.

29. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:10.

30. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:11, и тяжелую цепь, имеющую

аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO:12.

31. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент способно конкурировать с антителом, содержащим переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:9, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:10, за связывание кластерина.

32. Способ по любому из предыдущих пп., где иммунные клетки включают плазматические клетки.

33. Способ по любому из предыдущих пп., где иммунные клетки включают Т-клетки.

34. Способ по п. 33, где Т-клетки включают CD4⁺ Т-клетки.

35. Способ по п. 33, где Т-клетки включают CD8⁺ Т-клетки.

36. Способ по любому из предыдущих пп., где иммунные клетки включают В-клетки.

37. Способ по любому из предыдущих пп., где иммунные клетки включают НК-клетки.

38. Способ по любому из предыдущих пп., где иммунные клетки включают макрофаги.

39. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

40. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 6 мг/кг.

41. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 9 мг/кг.

42. Способ по любому из предыдущих пп., где антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе приблизительно 12 мг/кг.

43. Способ по любому из пп. 12-42, где доцетаксел вводят в дозе от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 100 мг/м².

44. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется рак на ранней стадии.

45. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется рак на поздней стадии.

46. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется метастатический рак.

47. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется резектабельная опухоль.

48. Способ по любому из предыдущих пп., где рак представляет собой карциному.

49. Способ по п. 48, где карцинома является метастатической.

50. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется опухоль, или он выбран на основании наличия опухоли или одного или более поражений, характеризующихся как иммунологически холодные.

51. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется опухоль, или он выбран на основании наличия опухоли или одного или более поражений, характеризующихся как иммунологически теплые или горячие, которые не реагируют на иммунотерапию.

52. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия карциномы, предшествующее противоопухолевое лечение которой оказалось неэффективным.

53. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия карциномы, которая прогрессировала после терапии первой линии с использованием иммунной контрольной точки.

54. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия карциномы, предшествующее лечение которой с помощью терапии с использованием иммунной контрольной точки и лечение с помощью платиносодержащего дуплета оказалось неэффективным.

55. Способ по любому из предыдущих пп., у пациента имеется карцинома, или он выбран на основании наличия карциномы, предшествующее лечение которой с помощью антитела против иммунной контрольной точки PD1 или PDL-1 и лечение с помощью платиносодержащего дублета оказалось неэффективным.

56. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется рак эндометрия, рак молочной железы, рак печени, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак желудка, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, холангиокарцинома, мезотелиома или меланома.

57. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента имеется метастатический рак эндометрия, метастатический рак молочной железы, метастатический рак печени, метастатический рак предстательной железы, метастатический рак почки, метастатический рак мочевого пузыря, метастатический раком шейки матки, метастатический рак яичников, метастатический колоректальный рак, метастатический рак поджелудочной железы, метастатический рак легких, метастатический рак желудка, метастатический рак головы и шеи, метастатический рак щитовидной железы, метастатическая холангиокарцинома, метастатическая мезотелиома или метастатическая меланома.

58. Способ по любому из пп. 1-57, где у пациента имеется немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

59. Способ по п. 58, где NSCLC представляет собой метастатический NSCLC.

60. Способ по п. 58, где NSCLC представляет собой NSCLC стадий от III до IV.

61. Способ по любому из предыдущих пп., где у пациента нет иммуносупрессии или он не получал иммуносупрессивное лекарственное средство в течение 7 дней до лечения.

62. Способ по любому из предыдущих пп., где пациент ранее не получал лечения доцетакселом.

63. Способ по любому из предыдущих пп., где пациента подвергают лечению в течение по меньшей мере двух циклов лечения.

64. Способ по любому из предыдущих пп., где инфильтрацию иммунных клеток в микроокружение опухоли подтверждают с помощью биопсии.

65. Способ по любому из предыдущих пп., где инфильтрацию иммунных клеток в микроокружение опухоли подтверждают с помощью визуализации.

66. Способ по любому из предыдущих пп., где лечение приводит к тому, что опухоль становится более восприимчивой к лечению иммунотерапией.

67. Способ по любому из предыдущих пп., где лечение включает введение иммунотерапии после одного или более циклов комбинированной терапии.

68. Способ по п. 66 или 67, где иммунотерапия включает клеточную иммунотерапию.

69. Способ по п. 66 или 67, где иммунотерапия включает ингибитор иммунной контрольной точки.

70. Способ по любому из предыдущих пп., где пациент не получает одновременного противоопухолевого лечения с применением антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента и/или комбинированного лечения доцетакселом.

71. Способ по любому из предыдущих пп., где пациентом является человек.

72. Противоопухолевая терапия, включающая антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент для применения при лечении пациента, у которого имеется рак.

73. Противоопухолевая терапия по п. 72, где противоопухолевую терапию применяют для стимулирования инфильтрации иммунных клеток в микроокружение опухоли.

74. Противоопухолевая терапия по п. 72, где противоопухолевую терапию применяют для модуляции противоопухолевого иммунного ответа.

75. Противоопухолевая терапия по любому из предыдущих пп., где противоопухолевая терапия представляет собой комбинированную терапию.

76. Противоопухолевая терапия по п. 75, где комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и лучевую терапию.

77. Противоопухолевая терапия по п. 75, где комбинированная терапия включает антитело против кластерина или его антигенсвязывающий фрагмент и химиотерапию.

78. Противоопухолевая терапия по п. 77, где химиотерапия включает химиотерапевтическое средство, связанное с резистентностью, опосредованной MDR1/P-гликопротеином.

79. Противоопухолевая терапия по п. 77, где химиотерапия выбрана из алкилирующего агента, антиметаболита, алкалоида, противоопухолевого антибиотика или их комбинации.

80. Противоопухолевая терапия по п. 79, где алкилирующий агент выбран из алтретамина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, цисплатина, циклофосфамида, дакарбазина, ифосфамида, ломустина, мелфалана, темозоломида или трабектедина.

81. Противоопухолевая терапия по п. 79, где антиметаболит выбран из 5-фторурацила, 6-меркаптопурина, азацитидина, капецитабина, клофарабина, цитарабина, флоксуридина, флударабина, гемцитабина, метотрексата, пеметрекседа, пентостатина, пралатрексата, трифлуридина или типирацила.

82. Противоопухолевая терапия по п. 79, где алкалоид представляет собой винкристин, винбластин, винорелбин, таксаны, этопозид, тенипозид, иринотекан или топотекан.

83. Противоопухолевая терапия по п. 82, где таксан представляет собой паклитаксел или доцетаксел.

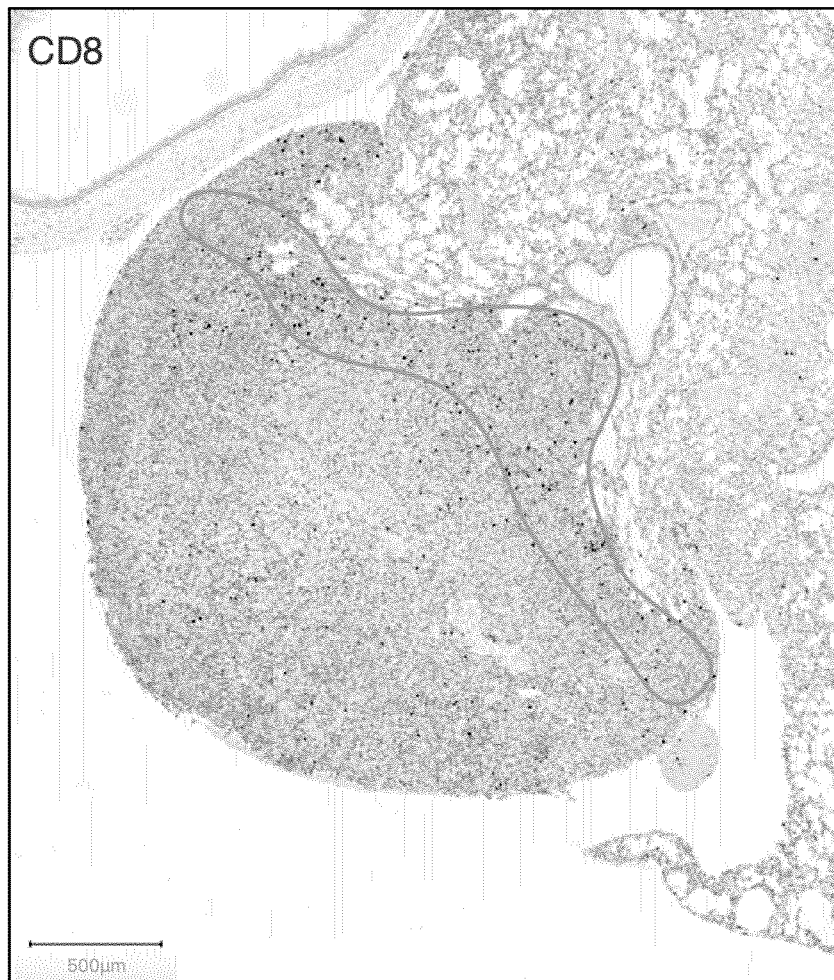
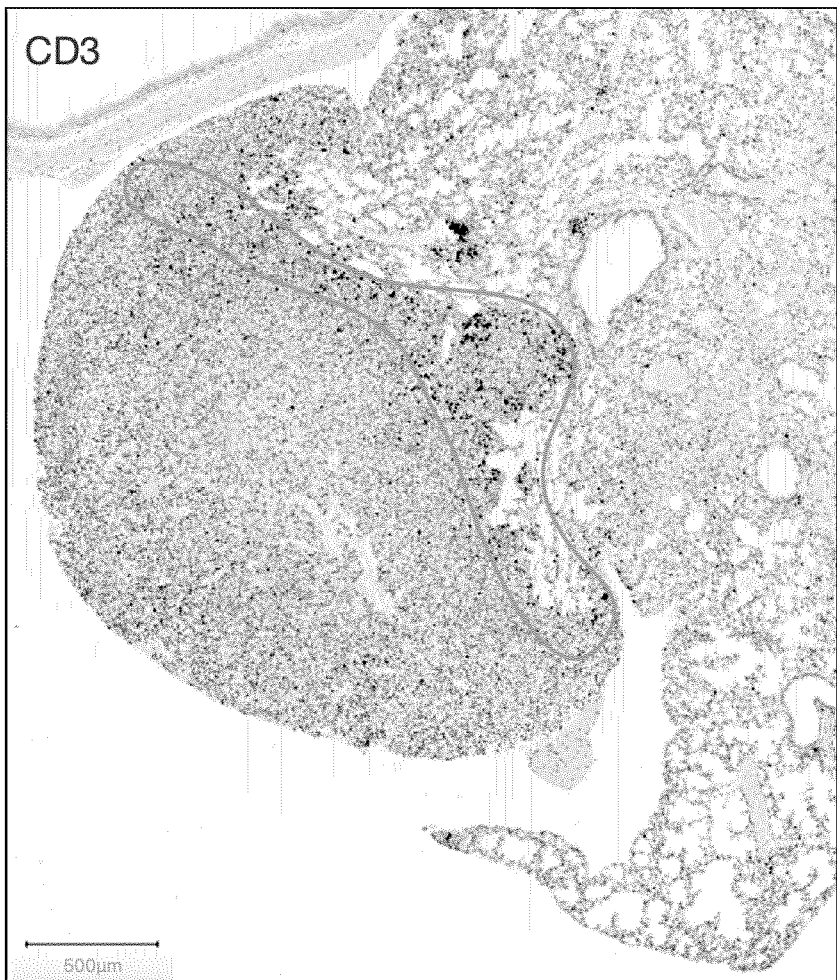
84. Противоопухолевая терапия по п. 79, где противоопухолевый антибиотик выбран из даунорубицина, доксорубицина, липосомного доксорубицина, эпирубицина, идарубицина или валрубицина.

85. Противоопухолевая терапия по любому из предыдущих пп., где противоопухолевая терапия предназначена для применения в способе, как определено по любому из пп. 1-71.

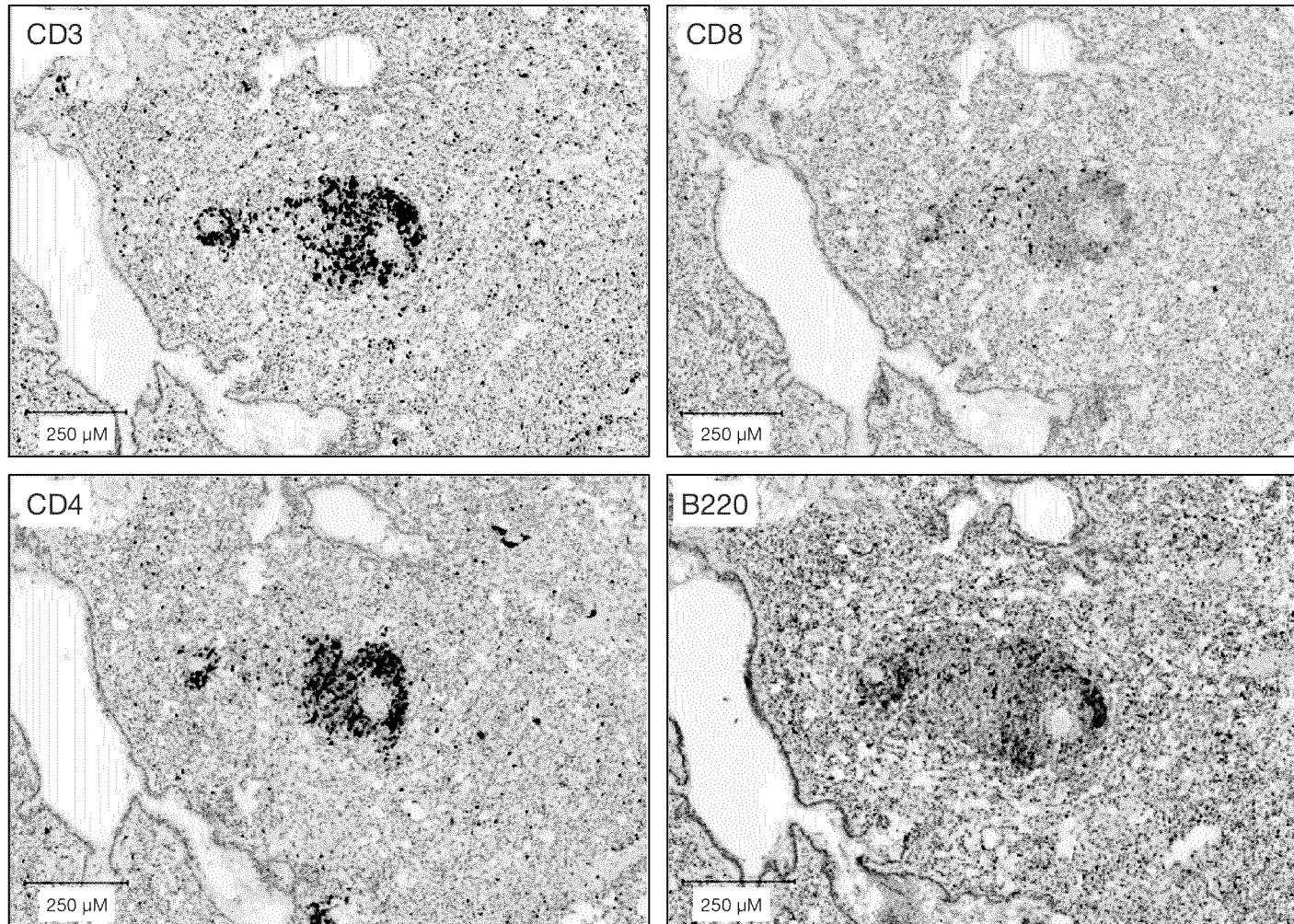
86. Набор, содержащий один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу антитела против кластерина или его антигенсвязывающего фрагмента, один или более контейнеров, содержащих по меньшей мере одну дозу химиотерапевтического средства, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по применению в способе, как определено по любому из предыдущих пп.

По доверенности

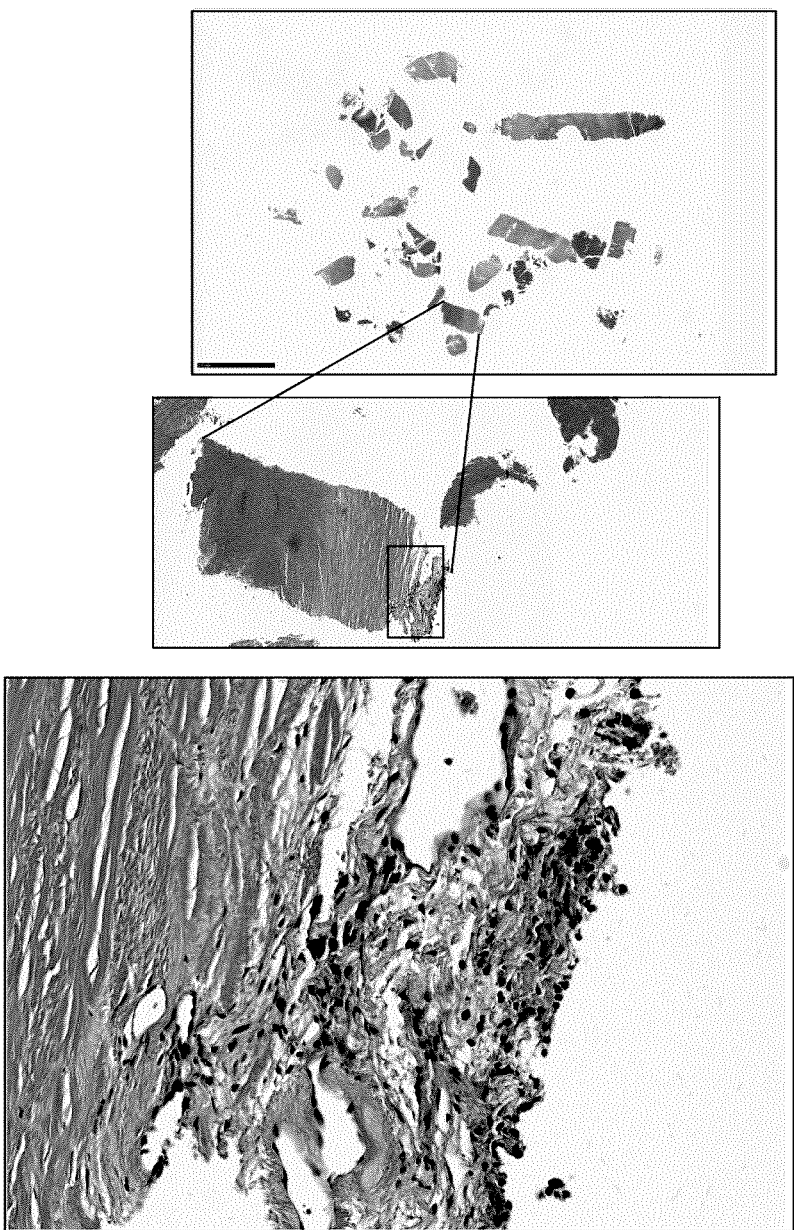
ФИГ. 1



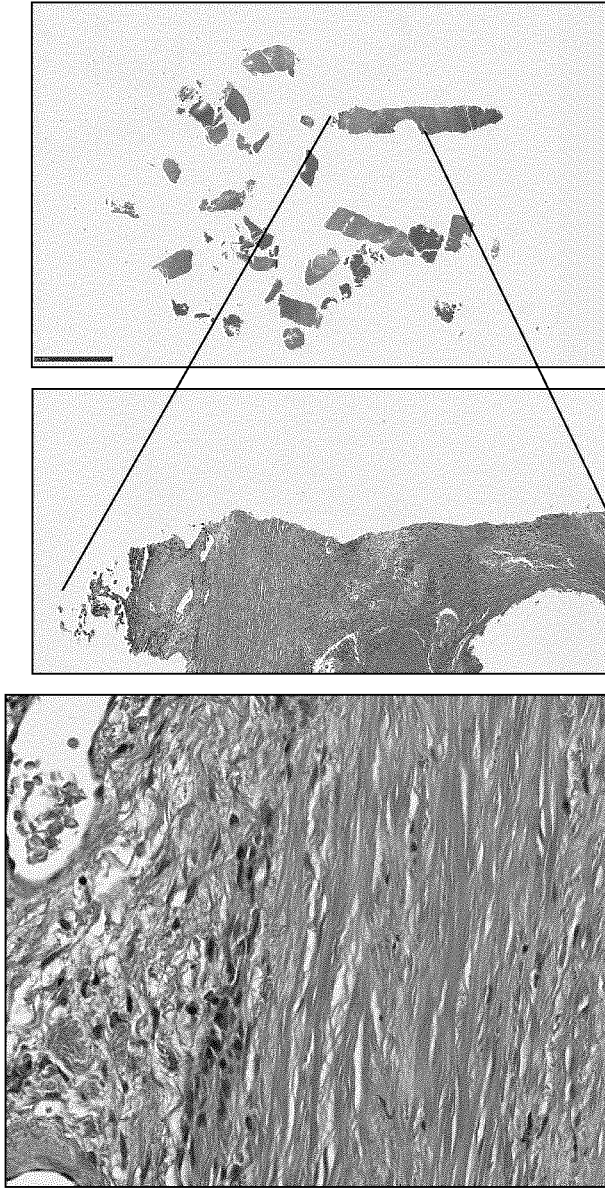
ФИГ. 2А



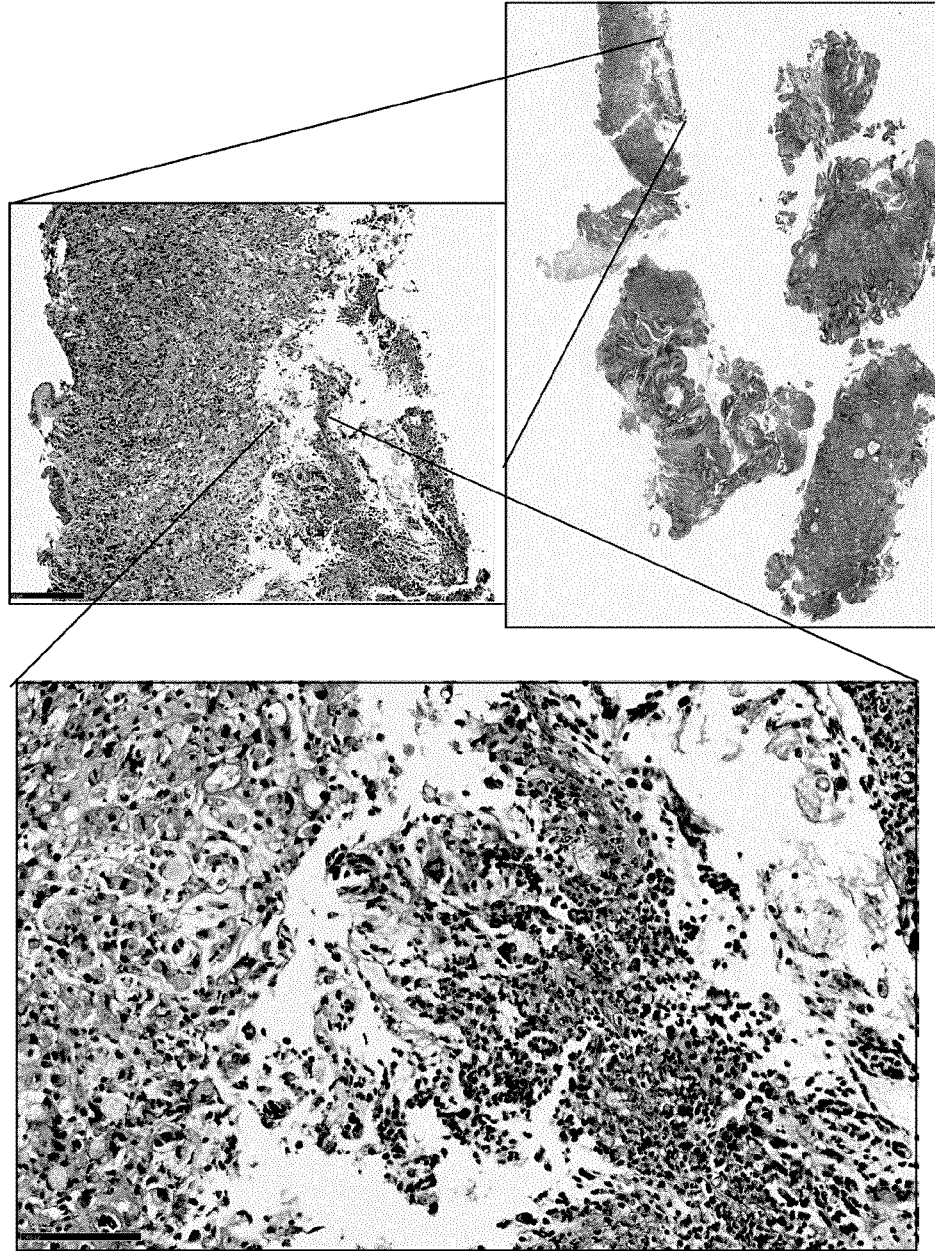
ФИГ. 2В



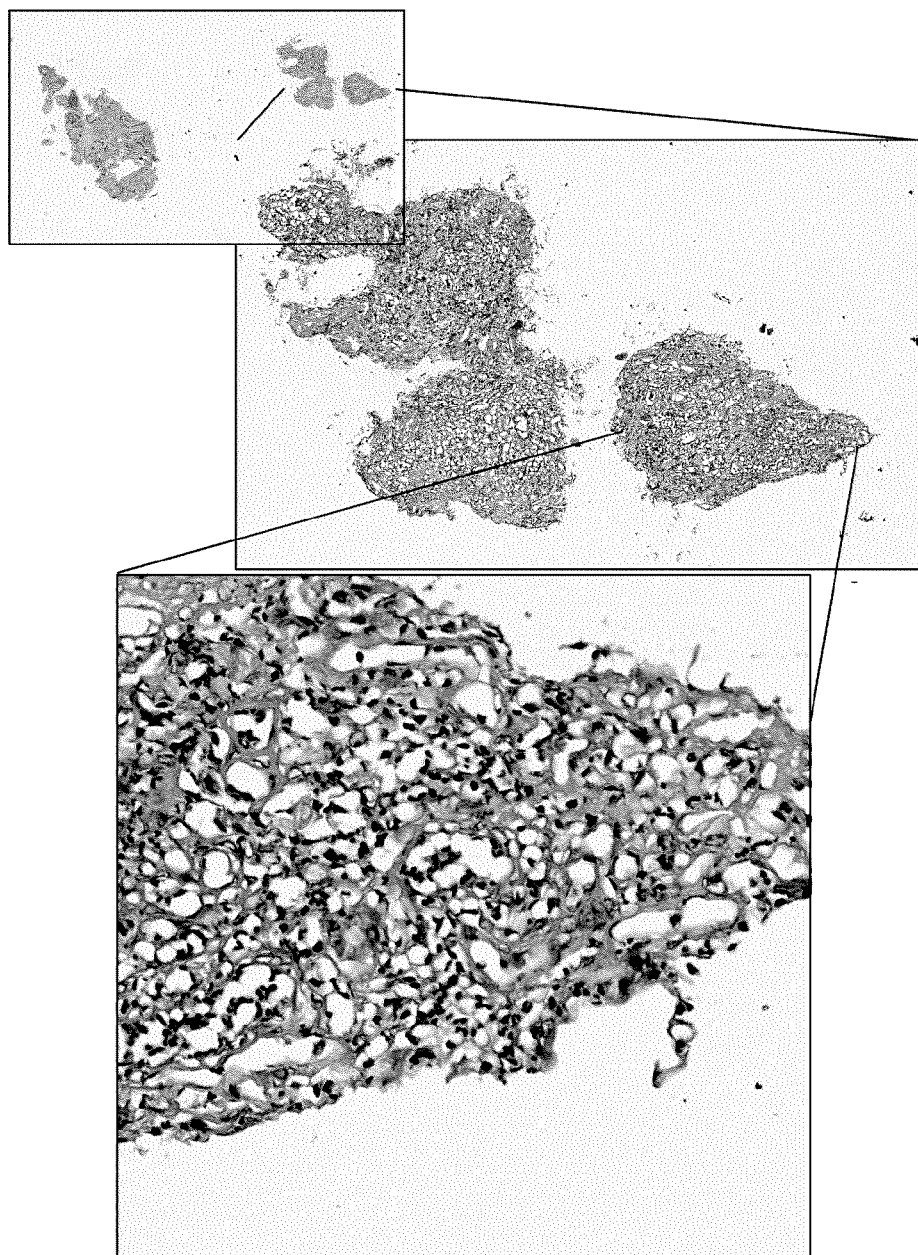
ФИГ. 2С



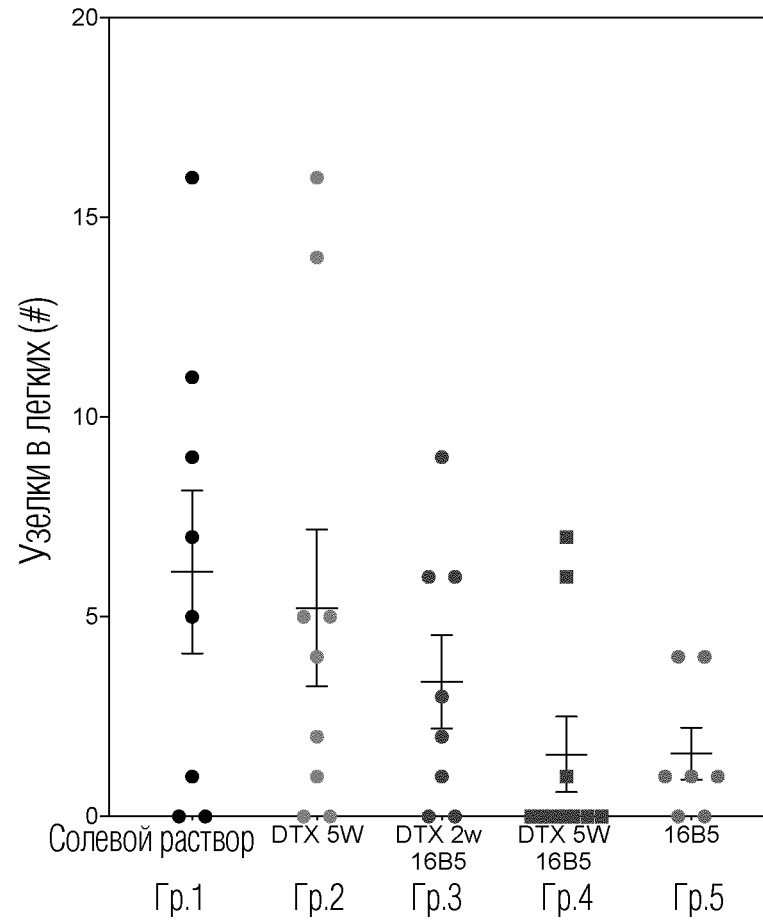
ФИГ. 2D

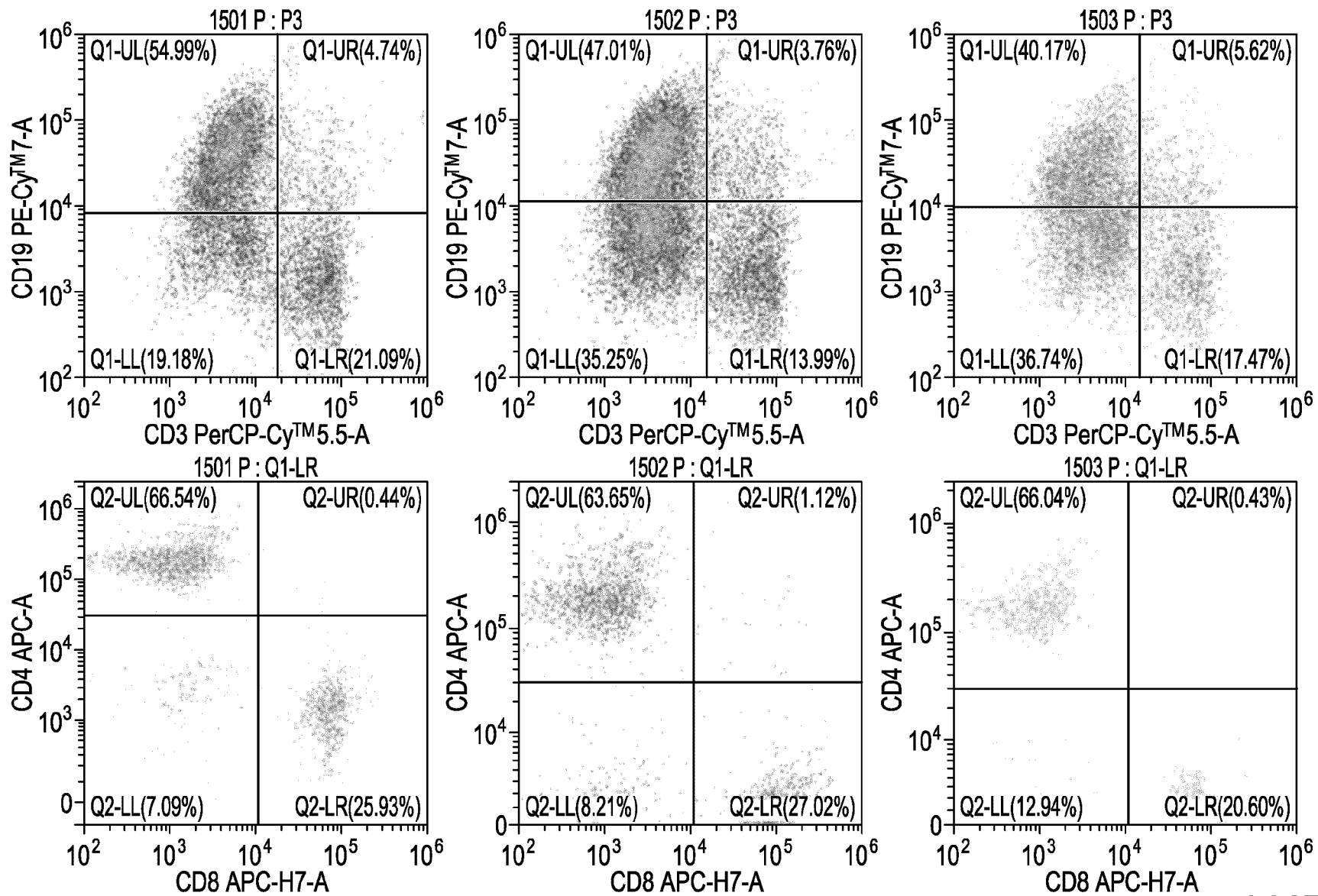


ФИГ. 2Е

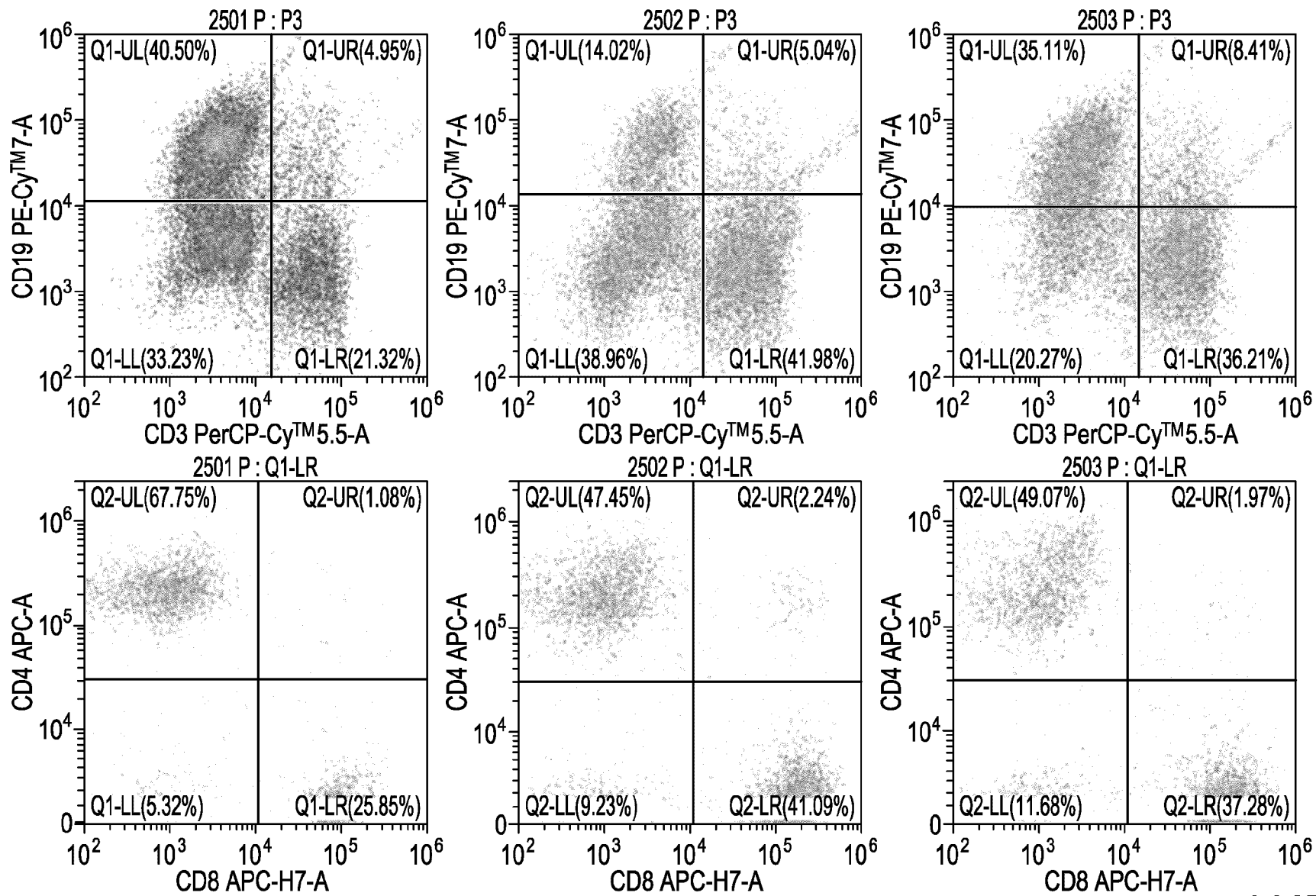


ФИГ. 3



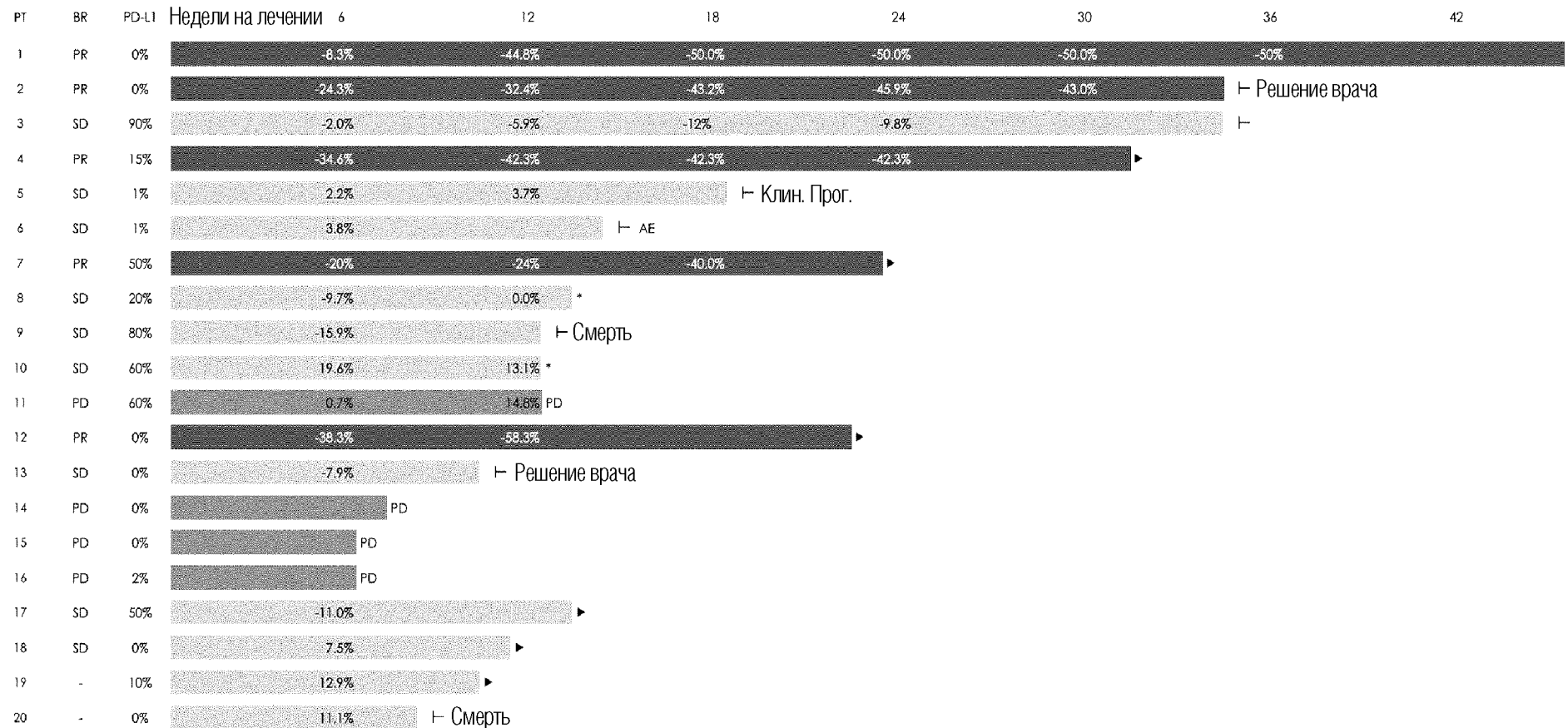


ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

ФИГ. 5



IR: иммунный ответ, подтвержденный гистологией
 BR: лучший ответ по RECISTv1.1 по оценке исследователя
 PR=частичный ответ, SD=стабильное заболевание, PD=прогрессирующее заболевание
 PD-L1: %опухолевых клеток PD-L1+ до 1L

АЕ: нежелательное явление
 *выход из исследования по запросу пациента
 ►продолжение участия пациента

ФИГ. 6

