

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393332 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.23(51) Int. Cl. A61K 38/16 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.06.23

## (54) ЛОВУШКИ ЛИГАНДА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 63/214,588; 63/214,585

(72) Изобретатель:

(32) 2021.06.24

Перес Рэймонд, Фишер Брюс С.,  
Хамуро Лора (US)

(33) US

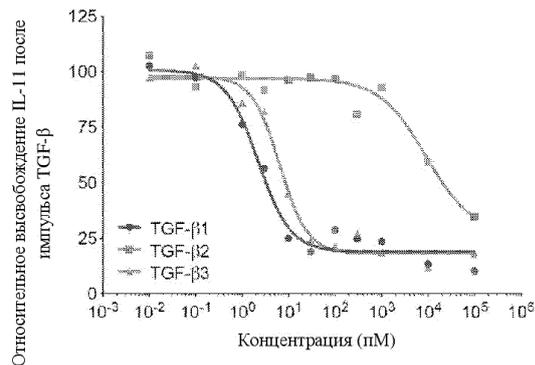
(86) PCT/US2022/034671

(74) Представитель:

(87) WO 2022/271915 2022.12.29

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.  
(RU)(71) Заявитель:  
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

(57) Изобретение относится к способам применения ловушек лиганда трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Ловушки лиганда TGF- $\beta$ , описанные в данном документе, могут подходить для комбинированной терапии с иммунотерапией для лечения заболевания или нарушения, такого как рак. Ловушки лиганда TGF- $\beta$ , описанные в данном документе, могут также подходить для монотерапии для лечения заболевания или нарушения, такого как рак. В частности, в данном документе представлены способы и композиции для лечения заболевания или нарушения, такого как рак, путем введения ловушки лиганда TGF- $\beta$  в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки.



A1

202393332

202393332

A1

**ЛОВУШКИ ЛИГАНДА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**ПРИОРИТЕТ**

5 [0001] Настоящая заявка заявляет приоритет согласно заявке на патент США с серийным № 63/214585, поданной 24 июня 2021 года, и заявке на патент США с серийным № 63/214588, поданной 24 июня 2021 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

10 [0002] Настоящая заявка включает посредством ссылки перечень последовательностей, поданный вместе с настоящей заявкой в виде текстового файла под названием "14247-669-228\_Sequence\_Listing.txt", созданного 17 июня 2022 года и имеющего размер 32722 байта.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

15 [0003] Настоящее изобретение относится к способам применения ловушки лиганда трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), в том числе комбинаций ловушки лиганда TGF- $\beta$  и иммунотерапии, для лечения заболевания или нарушения, такого как рак.

**1. ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

20 [0004] Рак может вызвать значительное подавление иммунной системы и ускользнуть от механизмов иммунного надзора хозяина. Нарушение регуляции иммунной системы хозяина в настоящее время считается одним из важных признаков рака (Hanahan *et al.*, *Cell*, **2011**, *144*, 646-674). Взаимодействия между раком и иммунной системой хозяина были тщательно изучены, и для лечения рака были исследованы многие типы иммунотерапии. Один из классов иммунотерапии составляют средства, нацеленные на определенные белки иммунных контрольных точек, которые играют решающую роль в регуляции активации и пролиферации Т-клеток. Эти белки функционируют как корцепторы на поверхности Т-клеток и способствуют регулированию ответов Т-клеток после активации Т-клеток (Wolchok *et al.*, *Cancer J.*, **2010**, *16*, 311-317). Двумя наиболее охарактеризованными белками контрольных точек являются антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и белок запрограммированной смерти-1 (PD-1), оба служат отрицательными регуляторами активации Т-клеток.

30 [0005] Хотя иммунотерапия ингибиторами контрольных точек изменила ожидания в отношении выживаемости многих пациентов с онкологическим заболеванием, не все пациенты отвечают на них, а некоторые со временем перестают отвечать (Jenkins *et al.*, *Br. J. Cancer*, 2018, 118(1), 9-16). При исследовании механизмов устойчивости к ингибиторам иммунных контрольных точек было обнаружено, что опухоли могут эволюционировать,

избегая действия как врожденных, так и адаптивных механизмов иммунной системы, что тем самым делает иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек неэффективной (Pitt *et al.*, *Immunity*, 2016, 44(6), 1255-1269; Restifo *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 2016, 12(2), 121-126). По-прежнему сохраняется потребность в эффективных видах комбинированной терапии для преодоления как врожденной, так и приобретенной устойчивости к иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

5 [0006] Ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, M7824 (Knudson *et al.*, *Oncoimmunology* 7(5):e1426519 (2018)) или AVID200 (Thwaites *et al.*, *Blood* 130:2532 (2017))) состоят из выделенных рецепторов TGF- $\beta$ , которые ингибируют связывание лиганда TGF- $\beta$  с его когнатным рецептором на клетках. Ловушки лиганда TGF- $\beta$  предотвращают связывание лигандов TGF с рецепторами TGF, тем самым предотвращая передачу сигнала, опосредованную TGF- $\beta$ . Лиганд TGF- $\beta$  может существовать в трех известных изоформах: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3. TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 были идентифицированы как онкогенные изоформы, тогда как TGF- $\beta$ 2 способствует нормальной сердечной функции. Кроме того, роль TGF- $\beta$  в метастазировании описана у O'Connor-McCourt *et al.*, *Cancer Research*, 2018, 1759. Таким образом, при разработке ловушек лигандов TGF- $\beta$  для применения в качестве противораковых терапевтических средств выгодно, чтобы ловушка лиганда связывала и секвестрировала изоформы TGF- $\beta$ , конкретнее TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3, не связываясь при этом с TGF- $\beta$ 2. Использование ловушек лиганда TGF- $\beta$  является перспективным новым видом иммунотерапии, которая усиливает желаемый противоопухолевый иммунитет.

## 2. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В данном документе представлены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO: 1-5, в дозе от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг. В данном документе представлены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80-99%, например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, идентична любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5, в дозе от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг. В различных вариантах осуществления доза, используемая в способе, представляет собой терапевтически эффективное количество.

30 [0008] В различных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение приблизительно 360 мг ниволумаба субъекту Q3W.

[0009] В различных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение приблизительно 480 мг Q4W ниволумаба субъекту.

[0010] В различных вариантах осуществления лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение полипептида субъекта один раз за цикл введения дозы.

[0011] В различных вариантах осуществления полипептид вводят с использованием схемы, режима и/или цикла введения дозы. В различных вариантах осуществления схема, режим и/или цикл введения дозы начинаются в день 1 и заканчиваются в день 21.

[0012] В различных вариантах осуществления схему, режим и/или цикл введения дозы повторяют от приблизительно 10 до приблизительно 20 раз. В различных вариантах осуществления схему, режим и/или цикл введения дозы повторяют от приблизительно 15 до приблизительно 25 раз. В различных вариантах осуществления схему, режим и/или цикл введения дозы повторяют от приблизительно 20 до приблизительно 30 раз. В различных вариантах осуществления схему, режим и/или цикл введения дозы повторяют от приблизительно 25 до приблизительно 35 раз. В различных вариантах осуществления схему, режим и/или цикл введения дозы повторяют от приблизительно 30 до приблизительно 40 раз. В различных вариантах осуществления схему, режим и/или цикл введения дозы повторяют приблизительно 35 раз.

[0013] В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 400 мг. В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 800 мг. В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1200 мг. В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1600 мг.

[0014] В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет 400 мг. В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет 800 мг. В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность,

выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет 1200 мг. В различных вариантах осуществления доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет 1600 мг.

5 **[0015]** В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q3W. В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q3W в дозе 400 мг. В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q3W в дозе 800 мг. В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q3W в дозе 1200 мг. В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q3W в дозе 1600 мг. В различных вариантах  
10 осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1-5. В различных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

**[0016]** В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q4W. В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q4W в дозе 400 мг. В различных вариантах  
15 осуществления полипептид вводят Q4W в дозе 800 мг. В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q4W в дозе 1200 мг. В различных вариантах осуществления полипептид вводят Q4W в дозе 1600 мг. В различных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1-5. В различных вариантах осуществления полипептид содержит  
20 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

**[0017]** В различных вариантах осуществления ниволумаб и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляют отдельно. В различных вариантах осуществления ниволумаб и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой  
25 последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляют вместе в одной фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

В различных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 1. В различных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 2. В  
30 различных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 3. В различных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 4. В различных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 5.

**[0018]** В различных вариантах осуществления рак включает распространенную солидную опухоль.

**[0019]** В различных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), уротелиальной карциномы (UC),  
5 плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточной карциномы (HCC), микросателлитно-стабильной колоректальной карциномы (MSS CRC), почечноклеточной карциномы (RCC) и аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC).

**[0020]** В различных вариантах осуществления способ приводит к снижению размера и/или роста опухоли или количества опухолей, ассоциированных с раком.

10 **[0021]** В различных вариантах осуществления субъект является устойчивым или невосприимчивым к существующим стандартным видам терапии рака, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или не переносят их.

**[0022]** В различных вариантах осуществления субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии, которая ингибирует передачу сигнала PD-1.

15 **[0023]** В различных вариантах осуществления субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии на основе антитела к PD-(L)1.

**[0024]** В данном документе представлено применение полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, отдельно и/или в комбинации с ниволумабом, описанным выше, для применения  
20 в терапии при лечении рака.

**[0025]** В данном документе представлены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает проведение лечения ниволумабом и лечение с помощью ловушки TGF $\beta$ . В различных вариантах осуществления лечение с помощью ловушки TGF $\beta$  включает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из  
25 любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, или ее фрагмент, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80-99%, например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97 98% или 99%, идентична любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5. В различных вариантах осуществления

30 (i) лечение ниволумабом включает введение от приблизительно 360 мг до приблизительно 480 мг ниволумаба субъекту в приблизительно день 1 цикла введения дозы; и

(ii) лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение дозы от

приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг полипептида субъекту в приблизительно день 1 цикла введения дозы. SEQ ID NO: и SEQ ID: используют в данном документе взаимозаменяемо.

- 5 [0026] В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом включает введение приблизительно 360 мг ниволумаба субъекту. В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом состоит из введения приблизительно 360 мг ниволумаба субъекту. В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом включает введение 360 мг ниволумаба субъекту. В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом состоит из введения 360 мг ниволумаба субъекту.
- 10 [0027] В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом включает введение ниволумаба субъекту один раз за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом состоит из введения ниволумаба субъекту один раз за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят один раз в день 1 цикла введения дозы.
- 15 [0028] В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят один раз каждые 2 недели. В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят один раз каждые 4 недели.
- 20 [0029] В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждые 1, 2, 3 или 4 недели. В конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждую неделю. В конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждые 2 недели. В другом конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждые 3 недели. В другом конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят
- 25 один раз каждые 4 недели.
- 30 [0030] В определенных вариантах осуществления лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение полипептида субъекту один раз за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, состоит из введения полипептида субъекту один раз за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления полипептид вводят один раз в день 1 цикла введения дозы.

[0031] В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы начинается в день 1 и заканчивается в день 21.

[0032] В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 10 до приблизительно 20 раз.

5 [0033] В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 15 до приблизительно 25 раз.

[0034] В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 20 до приблизительно 30 раз.

10 [0035] В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 25 до приблизительно 35 раз.

[0036] В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 30 до приблизительно 40 раз.

[0037] В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют приблизительно 35 раз.

15 [0038] Также в данном документе представлены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает проведение лечения ниволумабом и лечения полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, или ее фрагмент, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80% - 99%, например, 85%, 86%, 87%,  
20 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97, 98% или 99%, идентична любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или ее фрагмент; при этом

25 (i) лечение ниволумабом включает введение от приблизительно 360 мг до приблизительно 480 мг ниволумаба субъекту в приблизительно день 1 цикла введения дозы; и

(ii) лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение дозы от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг полипептида субъекту в приблизительно день 1 цикла введения дозы и дозы, составляющей приблизительно 400-  
30 1600 мг полипептида, в приблизительно день 15 цикла введения дозы.

[0039] В определенных вариантах осуществления доза полипептида, которую вводят в приблизительно день 1, и доза полипептида, которую вводят в приблизительно день 15, являются одинаковыми. В определенных вариантах осуществления доза полипептида,

которую вводят в день 1, и доза полипептида, которую вводят в день 15, являются одинаковыми.

**[0040]** В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом включает введение приблизительно 480 мг ниволумаба субъекту. В определенных вариантах осуществления  
5 лечение ниволумабом состоит из введения приблизительно 480 мг ниволумаба субъекту. В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом включает введение 480 мг ниволумаба субъекту. В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом состоит из введения 480 мг ниволумаба субъекту.

**[0041]** В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом включает введение  
10 ниволумаба субъекту один раз за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления лечение ниволумабом состоит из введения ниволумаба субъекту один раз за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят один раз в день 1 цикла введения дозы.

**[0042]** В определенных вариантах осуществления лечение полипептидом включает  
15 введение аминокислотной последовательности, выбранной из любой под SEQ ID NO:1-5, субъекту дважды за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления лечение полипептидом включает введение аминокислотной последовательности, выбранной из любой под SEQ ID NO:1-5, субъекту два раза за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления лечение полипептидом состоит из введения  
20 аминокислотной последовательности, выбранной из любой под SEQ ID NO:1-5, дважды за цикл введения дозы. В определенных вариантах осуществления полипептид вводят в день 1 и в день 15 цикла введения дозы.

**[0043]** В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы начинается в день 1 и заканчивается в день 28.

**[0044]** В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от  
25 приблизительно 10 до приблизительно 20 раз.

**[0045]** В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 15 до приблизительно 25 раз.

**[0046]** В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от  
30 приблизительно 20 до приблизительно 30 раз.

**[0047]** В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 25 до приблизительно 35 раз.

**[0048]** В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют от приблизительно 30 до приблизительно 40 раз.

**[0049]** В определенных вариантах осуществления цикл введения дозы повторяют приблизительно 26 раз.

**[0050]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 400 мг. В определенных вариантах осуществления доза составляет 400 мг.

**[0051]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 800 мг. В определенных вариантах осуществления доза составляет 800 мг.

**[0052]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1200 мг. В определенных вариантах осуществления доза составляет 1200 мг.

**[0053]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1600 мг. В определенных вариантах осуществления доза составляет 1600 мг.

**[0054]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ниволумаб присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

**[0055]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество. В различных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  составляют в виде раствора в одноразовом флаконе. В различных вариантах осуществления величина единичной дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в составе составляет 80 мг (8 мг/мл). В различных вариантах осуществления ниволумаб составляют в виде раствора в одноразовом флаконе. В различных вариантах осуществления величина единичной дозы ниволумаба составляет 100 мг (10 мг/мл).

**[0056]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ниволумаб и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5,

составляют вместе в одной фармацевтической композиции. В различных вариантах осуществления одна фармацевтическая композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество.

5 **[0057]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80% - 85%, 85% - 90%, 90% - 95% или 95% - 99% идентична любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или ее фрагмент.

10 **[0058]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой  
15 полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 1.

**[0059]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий  
20 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2 или ее  
25 фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 2.

**[0060]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или ее фрагмент. В определенных  
30 вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 3 или ее

фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 3.

**[0061]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 4 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 4.

**[0062]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 5 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 5.

**[0063]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, рак включает солидную опухоль, например, распространенную солидную опухоль.

**[0064]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, где рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), уротелиальной карциномы (UC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточной карциномы (HCC), микросателлитно-стабильной колоректальной карциномы (MSS CRC) и аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC).

**[0065]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, способ приводит к снижению размера опухоли или количества опухолей, связанных с раком.

**[0066]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, субъект является устойчивым или невосприимчивым к существующим

стандартным видам терапии рака, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или не переносят их.

5 [0067] В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии, которая ингибирует передачу сигнала PD-1.

[0068] В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии на основе антитела к PD-(L)1.

10 [0069] Также в данном документе представлены способы предупреждения или лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ловушки лиганда TGF- $\beta$  и ниволумаба.

[0070] В определенных вариантах осуществления рак является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии на основе антитела к PD1 или иммунотерапии на основе антитела к PD-L1.

15 [0071] В определенных вариантах осуществления иммунотерапия на основе антитела к PD-1 включает антитело к PD-1.

[0072] В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

20 [0073] В определенных вариантах осуществления ниволумаб присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

[0074] В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

25 [0075] В определенных вариантах осуществления ниволумаб и ловушку лиганда TGF- $\beta$  составляют вместе в одной фармацевтической композиции. В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество.

30 [0076] В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, или ее фрагмент, или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80% - 99%, например, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, идентична любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ

ID NO: 4, SEQ ID NO: 5. В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 80% - 85%, 85% - 90%, 90% - 95% или 95% - 99% идентична любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или ее фрагмент.

**[0077]** В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 1.

**[0078]** В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 2 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 2.

**[0079]** В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 3 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 3.

**[0080]** В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4

или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 4 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 4.

5 **[0081]** В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5 или ее фрагмент. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$   
10 представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 5 или ее фрагмента. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 5.

**[0082]** В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой AVID200.

15 **[0083]** В определенных вариантах осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества ловушки лиганда TGF- $\beta$  субъекту.

**[0084]** В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг ловушки лиганда TGF- $\beta$  для субъекта.

20 **[0085]** В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество включает по меньшей мере одну дозу, выбранную из группы, состоящей из приблизительно 400 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 1200 мг и приблизительно 1600 мг. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество включает по меньшей мере одну дозу, выбранную из группы, состоящей из 400 мг, 800 мг,  
25 1200 мг и 1600 мг.

**[0086]** В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 400 мг. В определенных вариантах осуществления количество составляет 400 мг.

30 **[0087]** В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 800 мг. В определенных вариантах осуществления количество составляет 800 мг.

**[0088]** В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 1200 мг. В определенных вариантах осуществления количество составляет 1200 мг.

**[0089]** В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 1600 мг. В определенных вариантах осуществления количество составляет 1600 мг.

5 **[0090]** В определенных вариантах осуществления способ включает введение ловушки лиганда TGF- $\beta$  каждые две недели (Q2W). В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят Q2W.

**[0091]** В определенных вариантах осуществления способ включает введение ловушки лиганда TGF- $\beta$  каждые три недели (Q3W). В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят Q3W.

10 **[0092]** В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят посредством внутривенной инфузии. В различных вариантах осуществления внутривенную инфузию ловушки лиганда TGF- $\beta$  выполняют в течение 30-90 минут. Например, ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят Q2W или Q3W и осуществляют инфузию в течение 30 минут. В определенных вариантах осуществления полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят Q2W  
15 или Q3W и осуществляют инфузию в течение 60-90 минут. В различных вариантах осуществления внутривенную инфузию ловушки лиганда TGF- $\beta$  выполняют в течение 30-90 минут и осуществляют период наблюдения после всех инфузий в цикле 1 для каждого участника. Например, период наблюдения длится 60 минут. Например, способ предусматривает монотерапию полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ . В качестве  
20 альтернативы, способ предусматривает комбинированную терапию, включающую ловушку лиганда TGF $\beta$  и второе терапевтическое средство, например, ниволумаб.

**[0093]** В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят в дозе приблизительно 360 мг. В определенных вариантах осуществления доза составляет 360 мг.

25 **[0094]** В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят в дозе приблизительно 480 мг. В определенных вариантах осуществления доза составляет 480 мг.

**[0095]** В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят каждые три недели Q3W.

**[0096]** В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят каждые четыре недели (Q4W).

30 **[0097]** В определенных вариантах осуществления ниволумаб вводят посредством внутривенной инфузии. В различных вариантах осуществления внутривенную инфузию ниволумаба выполняют в течение 30 минут. Например, ниволумаб вводят Q3W или Q4W и осуществляют инфузию в течение 30 минут. В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят Q2W и ниволумаб вводят Q3W. В определенных вариантах

осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят Q2W и ниволумаб вводят Q4W. В определенных вариантах осуществления полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят при уровнях дозировки 400 мг, 800 мг, 1200 мг или 1600 мг. В определенных вариантах осуществления полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, 400 мг, 800 мг, 1200 мг или 1600 мг) вводят согласно схеме цикла введения дозы либо Q3W, либо Q2W. В конкретном варианте осуществления введения Q3W полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  (400 мг, 800 мг, 1200 мг или 1600 мг) вводят 360 мг ниволумаба согласно схеме цикла введения дозы Q3W. В конкретном варианте осуществления введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q2W (400 мг, 800 мг, 1200 мг или 1600 мг) 480 мг ниволумаба вводят согласно схеме цикла введения дозы Q4W.

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$ , представленную в данном документе (например, SEQ ID NO:1-5 и AVID200), вводят первой, а ниволумаб, представленный в данном документе, вводят вторым. В качестве альтернативы, ниволумаб, представленный в данном документе, вводят первым, а ловушку лиганда TGF- $\beta$ , представленную в данном документе (например, SEQ ID NO:1-5 и AVID200), вводят второй.

**[0099]** В определенных вариантах осуществления рак является рецидивирующим или невосприимчивым.

**[00100]** В определенных вариантах осуществления рак является рецидивирующим или невосприимчивым по отношению к химиотерапии, лучевой терапии или иммунотерапии.

**[00101]** В определенных вариантах осуществления рецидивирующий или невосприимчивый рак является устойчивым к лечению ниволумабом.

**[00102]** В определенных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из NSCLC, UC, колоректального рака, SCCHN, HCC, рака яичников, рака молочной железы и рака поджелудочной железы.

**[00103]** В определенных вариантах осуществления способ, включающий введение ниволумаба и введение ловушки TGF $\beta$ , приводит к снижению размера опухоли или количества опухолей, связанных с раком.

**[00104]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, способ, включающий введение ниволумаба и введение ловушки TGF $\beta$ , приводит к снижению и/или модуляции по меньшей мере одного признака наличия или прогрессирования рака. В определенных вариантах осуществления снижение и/или модуляция по меньшей мере одного признака наличия или

прогрессирования рака может включать без ограничения такие биомаркеры, как профиль экспрессии генов индуцируемого TGF- $\beta$  эпителиально-мезенхимального перехода/ассоциированных с раком фибробластов (EMT/CAF) и сигнатур интерферона гамма (IFN $\gamma$ ), положительные по кластеру дифференцировки 8 (CD8) инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), Т-/NK-клетки, эффект в отношении путей передачи сигнала TGF- $\beta$ , цитокиновый профиль в опухолях и/или на периферии, профиль пептидов или белков в тканях, циркулирующая микроРибонуклеиновая кислота, циркулирующая дезоксирибонуклеиновая кислота (ctDNA) и полное секвенирование экзома. В одном варианте осуществления биомаркером является белок, такой как коллаген, TGF $\beta$ 1 и/или TGF $\beta$ 3.

**[00105]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, способ дополнительно включает введение по меньшей мере одного терапевтического средства.

**[00106]** В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно терапевтическое средство включает терапевтическое антитело, вакцину (например, вакцину против папилломавируса человека), противораковое терапевтическое средство или иммуномодуляторное лекарственное средство. В различных вариантах осуществления виды лечения, раскрываемые в данном документе (например, ниволумаб и ловушка лиганда TGF- $\beta$ ), могут быть использованы отдельно или в сочетании с лучевой терапией.

**[00107]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, рак ассоциирован с экспрессией TGF- $\beta$ , например, с высокими уровнями экспрессии TGF- $\beta$ . Например, рак ассоциирован с экспрессией TGF- $\beta$ 1 и/или TGF- $\beta$ 3.

**[00108]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, способы дополнительно включают определение по меньшей мере одной клинической конечной точкой для субъекта, которому вводят ниволумаб и ловушку TGF- $\beta$ . В различных вариантах осуществления по меньшей мере одна клиническая конечная точка включает без ограничения определение частоты возникновения неблагоприятных событий, серьезных неблагоприятных событий, неблагоприятных событий, соответствующих критериям ограничивающей дозу токсичности, неблагоприятных событий, приводящих к прекращению лечения и смерти; определенной протоколом максимальной переносимой дозы или максимальной введенной дозы. В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает измерение фармакокинетического параметра

ловушки лиганда TGF- $\beta$ , например, ловушки TGF- $\beta$ , которая содержит полипептид. В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает определение частоты объективных ответов и длительности ответа на способ. В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает определение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, или выживаемости без прогрессирования, ассоциированной с результатом применения способа. В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает оценивание и/или выявление изменения опухолевого биомаркера и/или периферического биомаркера между исходным образцом (т. е. образцом, полученным от субъекта до начала лечения описанным способом) и образцом после лечения. В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает оценивание показателя ассоциации, полученного в результате анализа ответа на воздействие полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , с выбранными показателями эффективности, биомаркера или безопасности. В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает определение частоты возникновения антител к лекарственному средству (ADA) - ловушке лиганда TGF- $\beta$ . В различных вариантах осуществления ADA к ловушке лиганда TGF- $\beta$  направлены на полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ . В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает определение суммарных показателей наблюдаемой остаточной концентрации ниволумаба в сыворотке крови (Strough) и частоты возникновения ADA к ниволумабу. В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает суммарные показатели изменений интервала QT, скорректированного по исходному уровню в зависимости от дозы, и показатели ассоциации изменений интервала QT, скорректированного по фармакокинетическому воздействию ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Например, фармакокинетическое воздействие ловушки лиганда TGF- $\beta$  представляет собой фармакокинетическое воздействие полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . В определенных вариантах осуществления определение по меньшей мере одной клинической конечной точки включает определение суммарных показателей фармакокинетических параметров метаболитов ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Например, метаболиты ловушки лиганда TGF- $\beta$  представляют собой метаболиты полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . В определенных вариантах осуществления определение по

меньшей мере одной клинической конечной точки включает определение суммарных показателей фармакокинетического параметра, оценивающих степенную модель.

**[00109]** В определенных вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способы приводят к улучшению в отношении по меньшей мере одного симптома рака, например, размера опухоли. В различных вариантах осуществления способы включают проведение оценки эффективности. В различных вариантах осуществления оценка эффективности включает оценку эффективности противоопухолевой активности ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ ). Например, оценка эффективности включает осуществление измерения опухоли, например, с использованием RECIST v1.1, или визуализацию опухоли. В определенных вариантах осуществления визуализация может продемонстрировать ответ или прогрессирование опухоли после лечения описанными способами. В определенных вариантах осуществления для оцениваний опухоли проводят измерение опухоли или визуализацию опухоли, включая компьютерную томографию с контрастным усилением (СТ) грудной клетки, брюшной полости, таза и всех других известных и/или предполагаемых участков заболевания. В определенных вариантах осуществления проводят СТ или магнитно-резонансную визуализацию (MRI) шеи субъекта (например, субъекта с SCCHN). В определенных вариантах осуществления субъекту противопоказано проведение СТ с внутривенным контрастированием, поэтому выполняют бесконтрастную СТ грудной клетки и MRI с контрастным усилением шеи (для участников с SCCHN), брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков заболевания. В определенных вариантах осуществления субъекту противопоказано проведение и MRI, и СТ с внутривенными контрастированиями, и поэтому выполняют бесконтрастную СТ грудной клетки и бесконтрастную MRI шеи (для участников с SCCHN), брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков заболевания. В определенных вариантах осуществления субъекту противопоказано проведение MRI (например, несовместимый кардиостимулятор), а также противопоказано проведение СТ с внутривенным контрастированием, и поэтому выполняют бесконтрастную СТ шеи (для участников с SCCHN), грудной клетки, брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков заболевания. В определенных вариантах осуществления часть СТ из PET-СТ используют для измерений согласно RECIST v1.1.

**[00110]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, возникновение неблагоприятных событий, связанных с этими способами/видами лечения, происходит реже, чем при использовании

существующих стандартных видов терапии, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу. В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, возникновение неблагоприятных событий, ассоциированных с этими способами/видами лечения, происходит реже, чем при  
5 использованием химиотерапии, лучевой терапии или других видов иммунотерапии, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу.

**[00111]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, способы/виды лечения оказываются и/или являются в минимальной степени иммуногенными. В определенных вариантах осуществления  
10 иммуногенность в отношении способов/видов лечения, представленных в данном документе, определяют путем выявления и характеристики антител к ловушке лиганда TGF- $\beta$  (например, к полипептидам ловушки лиганда TGF- $\beta$ ) или ниволумабу с использованием валидированного способа. В определенных вариантах осуществления антитела могут быть дополнительно охарактеризованы и/или оценены на предмет их  
15 способности нейтрализовать активность полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  или ниволумаба.

**[00112]** В определенных вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов проводят анализы PK, PK/PD и ответа на воздействие (ER) для полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  или ниволумаба. В определенных вариантах  
20 осуществления измерения PK, PK/PD и ответа на воздействие (ER) при видах лечения полипептидами ловушки лиганда TGF- $\beta$  и ниволумабом в комбинации улучшаются по сравнению с теми, которые наблюдаются при лечении одним из них. Оцениваемые параметры PK включают без ограничения максимальную наблюдаемую концентрацию (C<sub>max</sub>) в сыворотке крови, время достижения максимальной наблюдаемой концентрации (T<sub>max</sub>) в сыворотке крови, площадь под кривой (AUC) зависимости концентрации от  
25 времени в сыворотке крови от нулевого времени, экстраполированную на время последней определяемой концентрации, C<sub>trough</sub>, концентрацию в сыворотке в конце инфузии (C<sub>eoI</sub>), площадь под кривой зависимости концентрации от времени за 1 интервал введения дозы (AUC(TAU)), площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого  
30 времени, экстраполированную на бесконечное время (AUC(INF)).

**[00113]** Также в данном документе представлен набор для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где набор предусматривает лечение ловушкой TGF $\beta$  (например, приблизительно 400 мг - 1600 мг любого из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200). Например, лечение представляет собой монотерапию полипептидом ловушки лиганда TGF-

β с ловушкой TGFβ, описанной в данном документе. Также в данном документе представлен набор для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где набор предусматривает комбинированную терапию, например, лечение ниволумабом (например, 360 мг или 480 мг) и лечение с помощью ловушки TGFβ, описанной в данном документе (например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг). В различных вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению, например, инструкции, описывающие способ (например, монотерапию ловушкой TGFβ и комбинированную терапию ловушкой TGFβ и ниволумабом), как описано в данном документе. В различных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF-β составляют в виде раствора в одноразовом флаконе. В различных вариантах осуществления величина единичной дозы полипептида ловушки лиганда TGF-β в составе составляет 80 мг (8 мг/мл). В различных вариантах осуществления ниволумаб составляют в виде раствора в одноразовом флаконе. В различных вариантах осуществления величина единичной дозы ниволумаба составляет 100 мг (10 мг/мл).

15 **[00114]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, субъект характеризуется

(a) повышенными уровнями биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции или

(b) пониженными уровнями биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции; и

при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления повышенные уровни биомаркера являются на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% большими чем уровни биомаркера в эталонной популяции. В определенных вариантах осуществления повышенные уровни биомаркера равны или на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% больше чем уровни биомаркера в верхних 10%, верхних 5%, верхних 4%, верхних 3%, верхних 2% или верхнем 1% эталонной популяции. В определенных вариантах осуществления пониженные уровни биомаркера являются на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% меньшими чем уровни биомаркера в эталонной популяции. В определенных вариантах осуществления пониженные уровни биомаркера равны или на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% меньше чем уровни биомаркера в нижних 10%, нижних 5%, нижних 4%, нижних 3%, нижних 2% или нижнем 1% эталонной популяции.

**[00115]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, уровень биомаркера определяют с помощью

- (a) определения профиля генной экспрессии для индуцируемого TGF- $\beta$  эпителиально-мезенхимального перехода/ассоциированных с раком фибробластов (EMT/CAF), сигнатур интерферона гамма (IFN $\gamma$ ), положительных по кластеру дифференцировки 8 (CD8) инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и/или T-/NK-клеток;
- (b) мониторинга путей передачи сигнала TGF- $\beta$ ;
- (c) определения цитокинового профиля в опухолях и/или на периферии;
- 10 (d) определения профиля пептидов или белков в ткани;
- (e) определения профиля циркулирующей микроРибонуклеиновой кислоты;
- (f) определения профиля циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ctDNA);
- (g) полного секвенирования экзома и/или
- 15 (h) иммунного окрашивания на биомаркер.

В определенных вариантах осуществления уровень биомаркера представляет собой уровень белка биомаркера. В определенных вариантах осуществления уровень биомаркера представляет собой уровень mRNA биомаркера. В определенных вариантах осуществления уровень mRNA определяют с помощью количественной полимеразной цепной реакции с  
20 обратной транскрипцией (qRT-PCR). В определенных вариантах осуществления уровень биомаркера определяют в ткани. Например, уровень биомаркера в ткани определяют с помощью окрашивания ткани. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления биомаркер представляет собой коллаген. В определенных вариантах осуществления биомаркер представляет собой  
25 инфильтрирующие опухоль CD8-лимфоциты.

**[00116]** В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, эталонная популяция состоит из 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 250, 300, 400, 500 или 1000 индивидуумов. В определенных вариантах осуществления эталонная популяция состоит из здоровых людей. В определенных  
30 вариантах осуществления эталонная популяция состоит из людей того же возраста, веса и/или пола, что и субъект. В определенных вариантах осуществления эталонная популяция состоит из людей без рака.

[00117] В определенных вариантах осуществления любого из способов, представленных в данном документе, способ дополнительно включает мониторинг уровня биомаркера у субъекта.

5 [00118] Также в данном документе представлено применение полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, отдельно и/или в комбинации с ниволумабом, в любом из способов лечения рака, представленных в данном документе.

10 [00119] Также в данном документе представлен полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, для применения отдельно и/или в комбинации с ниволумабом в любом из способов лечения рака, представленных в данном документе.

### 3. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

15 [00120] На фиг. 1 показано относительное высвобождение IL-11 клетками A549 после импульса TGF- $\beta$  как функция концентрации TGF- $\beta$ . Клетки A549 обрабатывали фиксированной концентрацией TGF- $\beta$  (20 пМ) в отсутствие или в присутствии серийных разведений полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Затем собирали супернатанты клеток и проводили анализ на высвобождение IL-11.

[00121] На фиг. 2 показана схема введения дозы для одно- и шестимесячных токсикологических исследований GLP для полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ .

20 [00122] На фиг. 3 показаны способ/стадии, используемые в анализе ELISA для TGF- $\beta$ 1.

[00123] На фиг. 4A представлен фармакокинетический профиль полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . На фиг. 4B представлена секвестрация TGF- $\beta$ 1 из сыворотки крови яванского макака (высвобождается при кислотной активации) после внутривенного введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ .

25 [00124] На фиг. 5 представлены изображения ИНС окрашенные по CD8 для образцов от обработанных только PBS (фиг. 5A), только полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$  (фиг. 5B), только антителом к PD-L1 (фиг. 5C) и как полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ , так и антителом к PD-L1 (фиг. 5D).

30 [00125] На фиг. 6 представлено влияние комбинированной терапии полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$  и антителом к PD-L1 на размер опухоли в цветной модели рака *in vivo*.

#### 4. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[00126]** В данном документе представлены виды иммунотерапии для лечения заболевания или нарушения, такого как гиперпролиферативное злокачественное новообразование, например, рак. Виды иммунотерапии, представленные в данном документе, включают различные способы и композиции. Более конкретно, в данном документе представлены виды комбинированного лечения ловушкой лиганда TGF- $\beta$  (см. раздел 4.2) и ингибитором иммунной контрольной точки (см. раздел 4.3.1).

**[00127]** В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы и композиции для лечения заболевания или нарушения, такого как рак, с использованием ловушки лиганда TGF- $\beta$ , такой как полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO:1-5 (см. таблицу 1), или аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% идентична любой из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO:1-5, или ее фрагмент, и ингибитора иммунной контрольной точки. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы и композиции для лечения заболевания или нарушения, такого как рак, с использованием полипептида, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, или ловушки лиганда TGF- $\beta$  AVID200. Такой ингибитор иммунной контрольной точки может ингибировать, снижать активность отрицательного регулятора контрольной точки или мешать такой активности. Комбинированные способы и применения ловушки лиганда TGF- $\beta$  и ингибитора иммунной контрольной точки, представленных в данном документе, более подробно описаны в разделе 4.3 ниже.

##### 4.1 Определения

**[00128]** Методики и процедуры, описанные или упомянутые в данном документе, включают те, которые в целом хорошо понятны и/или обычно применяются специалистами в данной области с использованием традиционной методологии. Если в данном документе не определено иное, технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют значения, которые обычно понимаются специалистами в данной области. Для целей интерпретации данного описания будет применяться следующее описание терминов, и во всех случаях, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, будут также предусматривать множественное число и наоборот. В случае, если описание какого-либо изложенного термина противоречит какому-либо

документу, включенному в данный документ посредством ссылки, приведенное ниже описание термина будет иметь преимущественную силу.

**[00129]** Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, относится к количеству терапевтического соединения, комбинации терапевтических соединений или их фармацевтических композиций, представленных в данном документе, которое является достаточным для достижения желаемого результата.

**[00130]** Термины "субъект" и "пациент" могут использоваться как взаимозаменяемые. Как используется в данном документе, в определенных вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. В конкретных вариантах осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является млекопитающее, например, человек с диагнозом заболевания или нарушения или страдающий ими. В другом варианте осуществления субъектом является млекопитающее, например, человек, с риском развития заболевания или нарушения.

**[00131]** "Вводить" или "введение" относится к действию инъекирования или иной физической доставки пациенту вещества в том виде, в котором оно существует вне организма, например, путем чресслизистой, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной доставки и/или любого другого способа физической доставки, описанного в данном документе или известного из уровня техники.

**[00132]** Используемые в данном документе термины "лечить", "лечение" и "лечащий" относятся к уменьшению или ослаблению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности заболевания или нарушения в результате введения в рамках одного или нескольких видов терапии. Лечение может быть определено путем оценки того, произошло ли снижение, ослабление и/или смягчение одного или нескольких симптомов, ассоциированных с основным нарушением, так что наблюдается улучшение состояния пациента, несмотря на то что пациент все еще может страдать основным нарушением. Термин "лечение" включает как контроль, так и облегчение заболевания.

**[00133]** Термины "предупреждать", "предупреждающий" и "предупреждение" относятся к снижению вероятности возникновения (или рецидива) заболевания, нарушения, состояния или ассоциированного(-ых) симптома(-ов).

**[00134]** Термины "ингибирование", "ингибировать", "ингибирующий" относятся к снижению активности или экспрессии полипептида или белка (например, TGF $\beta$ 1 and TGF $\beta$ 3) или к уменьшению или ослаблению заболевания, нарушения, состояния или его симптома. Ингибирование, как используется в данном документе, может включать

частичное или полное блокирование стимуляции, снижение, предупреждение или задержку активации или инактивацию, десенсибилизацию или понижающую регуляцию активности белка или фермента.

**[00135]** Термин "ингибитор иммунной контрольной точки" относится к молекуле, которая ингибирует, снижает активность отрицательного регулятора контрольной точки или мешает такой активности. В определенных вариантах осуществления ингибиторы иммунных контрольных точек для применения в способах и композициях, раскрываемых в данном документе, могут ингибировать активность отрицательного регулятора контрольной точки непосредственно, или снижать экспрессию отрицательного регулятора контрольной точки, или вмешиваться во взаимодействие отрицательного регулятора контрольной точки и партнера по связыванию (например, лиганда). Ингибиторы иммунных контрольных точек для применения в раскрываемых в данном документе способах и композициях включают белок, полипептид, пептид, бессмысловый олигонуклеотид, антитело, фрагмент антитела или ингибирующую молекулу РНК, направленную на экспрессию отрицательного регулятора контрольной точки.

**[00136]** "Отрицательный регулятор контрольной точки" относится к молекуле, которая понижающе регулирует иммунные ответы (например, активация Т-клеток) путем доставки отрицательного сигнала в Т-клетки после их взаимодействия с лигандами или контррецепторами. Типичные функции отрицательного регулятора контрольной точки заключаются в предупреждении непропорциональной иммунной активации, минимизации сопутствующего повреждения и/или поддержании периферической аутоотолерантности. В определенных вариантах осуществления отрицательный регулятор контрольной точки представляет собой лиганд или рецептор, экспрессируемый антигенпрезентирующей клеткой. В определенных вариантах осуществления отрицательный регулятор контрольной точки представляет собой лиганд или рецептор, экспрессируемый Т-клеткой. В определенных вариантах осуществления отрицательный регулятор контрольной точки представляет собой лиганд или рецептор, экспрессируемый и антигенпрезентирующей клеткой, и Т-клеткой.

**[00137]** Термин "антитело", также известный как иммуноглобулин, как он используется в данном документе, относится к крупному (например, Y-образному) белку, который связывается с антигеном и/или мишенью. Антитела используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных объектов, таких как бактерии и вирусы. Антитело распознает уникальную часть антигена, поскольку каждый кончик "Y" антитела содержит сайт, специфический для сайта на антигене, что позволяет этим двум

структурам связываться с высокой точностью. Антитело (например, многоцепочечное антитело) может состоять из четырех полипептидных цепей - двух тяжелых и двух легких цепей, соединенных межцепочечными цистеиновыми дисульфидными связями. Например, антитела (например, многоцепочечные антитела) включают IgG1 человека и IgG4 человека, которые имеют четыре межцепочечные дисульфидные связи (например, две межцепочечные дисульфидные связи тяжелая цепь-легкая цепь и две межцепочечные дисульфидные связи тяжелая цепь шарнира-тяжелая цепь), IgG2 человека, который имеет шесть межцепочечных дисульфидных связей (например, четыре межцепочечные дисульфидные связи тяжелая цепь-легкая цепь и две межцепочечные дисульфидные связи тяжелая цепь шарнира-тяжелая цепь), а также IgG3 человека, который имеет тринадцать межцепочечных дисульфидных связей (например, одиннадцать межцепочечных дисульфидных связей тяжелая цепь-легкая цепь и две межцепочечные дисульфидные связи тяжелая цепь шарнира-тяжелая цепь).

**[00138]** Термины "полноразмерное антитело", "интактное антитело" и "целое антитело" используются в данном документе как взаимозаменяемые для обозначения антитела в его практически интактной форме и не являются фрагментами антитела, как определено ниже. Эти термины, в частности, относятся к антителам с тяжелыми цепями, содержащими Fc-область.

**[00139]** "Фрагменты антител" включают только часть интактного антитела, при этом часть сохраняет по меньшей мере одну, две, три и вплоть до большинства или всех функций, обычно ассоциированных с этой частью, когда она присутствует в интактном антителе. В одном аспекте фрагмент антитела содержит антигенсвязывающий сайт интактного антитела и, таким образом, сохраняет способность связывать антиген. В другом аспекте фрагмент антитела, например, фрагмент антитела, включающий Fc-область, сохраняет по меньшей мере одну из биологических функций, обычно ассоциированных с Fc-областью, когда она присутствует в интактном антителе. Такие функции могут включать связывание FcRn, модуляцию периода полужизни антитела, функцию ADC и связывание комплемента. В другом аспекте фрагмент антитела представляет собой одновалентное антитело, которое имеет период полужизни *in vivo*, практически аналогичный интактному антителу. Например, такой фрагмент антитела может содержать антигенсвязывающее плечо, соединенное с Fc-последовательностью, способной придавать фрагменту стабильность *in vivo*.

**[00140]** Термин "моноклональное антитело", используемый в данном документе, относится к антителу, полученному из популяции практически однородных антител,

например, индивидуальные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных мутаций, например, встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах.

**[00141]** Термины "приблизительно" и "около" означают в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10%, в пределах 9%, в пределах 8%, в пределах 7%, в пределах 6%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1% или меньше заданного значения или диапазона. В контексте режима цикла введения дозы термин "приблизительно" означает в пределах 5 дней, в пределах 4 дней, в пределах 3 дней, в пределах 2 дней или в пределах 1 дня от указанного дня.

**[00142]** Как используется в настоящем изобретении и формуле изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не диктует иное.

**[00143]** Термин "от", используемый в таких фразах, как "от А до В", относится к диапазону, включающему А и В.

**[00144]** Как используется в данном документе, числовые значения часто представлены в формате диапазона по всему данному документу. Применение формата диапазона служит исключительно для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема настоящего изобретения, если контекст четко не указывает на обратное. Соответственно, применение диапазона явно включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в этом диапазоне, а также все числовые значения или числовые диапазоны, включая целые числа в этих диапазонах и дробные части значений или целых чисел в диапазонах, если контекст четко не указывает на обратное. Эта конструкция применяется независимо от широты диапазона и во всех контекстах по всему данному патентному документу.

#### 4.2 Ловушки лиганда трансформирующего фактора роста- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

**[00145]** Ловушка лиганда трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), которую можно использовать в способах и композициях, раскрываемых в данном документе, может содержать один внеклеточный связывающий домен (ECD) рецептора TGF- $\beta$ . В некоторых вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  может включать более чем один ECD рецептора TGF- $\beta$ , как, например, ловушки лиганда TGF- $\beta$ , описанные в WO 2020/069372 (Elstar Therapeutics, Inc.) и US 2015/0225483 (Merck Patent GMBH). Известны три типа рецепторов TGF- $\beta$ : рецептор TGF- $\beta$  I типа представляет собой сигнальную цепь и не связывает лиганд; рецептор TGF- $\beta$  II типа, связывающий лиганды TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 с высокой аффинностью, но только слабо связывающий TGF- $\beta$ 2; и рецептор TGF- $\beta$  III типа,

функционирующий как корецептор. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$ , которая может быть использована в способах и композициях, раскрываемых в данном документе, содержит по меньшей мере один эктодомен рецептора TGF- $\beta$  II типа (TGF- $\beta$ RII) (номер доступа P37173).

5 **[00146]** Если ловушка лиганда TGF- $\beta$  содержит более чем один ECD TGF- $\beta$ , домены могут быть соединены друг с другом пептидным линкером, например, коротким пептидным линкером. В определенных вариантах осуществления линкер может содержать несколько остатков глицина, таких как линкер, описанный в WO 2008/157367 (Genzyme Corporation). В качестве альтернативы, в определенных вариантах осуществления ECD TGF- $\beta$  могут  
10 быть соединены между собой с помощью природного линкера. В определенных вариантах осуществления TGF- $\beta$ -связывающий(-ие) домен(-ы) ловушки лиганда TGF- $\beta$  может(-гут) быть слит(-ы) или связан(-ы) с дополнительным белком или доменом. Дополнительный белок может представлять собой константную область иммуноглобулина, как раскрыто в WO 1998/48024 (Biogen Inc.); WO 2011/109789 (The Johns Hopkins University); WO  
15 2015/077540 (The Brigham and Womens Hospital, Inc.); US 20200002425 (Altor Biosciences Corporation); US 10316076 (Acceleron Pharma, Inc.). Fc-домен, слитый с ловушкой лиганда TGF- $\beta$ , может быть получен из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

**[00147]** Ловушка лиганда TGF- $\beta$ , которая может быть использована в способах и композициях, раскрываемых в данном документе. В определенных вариантах  
20 осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид. В различных вариантах осуществления полипептид содержит от N-конца до C-конца (i) аминокислотную последовательность, состоящую из аминокислот I1-D272 под любым из SEQ ID NO: 1-5; и (ii) Fc-область тяжелой цепи антитела. В определенных вариантах осуществления Fc-область представляет собой Fc-область антитела IgG1. В определенных вариантах  
25 осуществления Fc-область представляет собой Fc-область антитела IgG2. В определенных вариантах осуществления полипептид дополнительно содержит богатый глицином линкер, слитый с N-концом Fc-части последовательности антитела.

**[00148]** Иллюстративные ловушки лиганда TGF- $\beta$ , которые могут быть использованы в раскрываемых в данном документе способах и композициях, представлены в таблице 1. В  
30 определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:1-5. В некоторых вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична

последовательности, выбранной из SEQ ID NO:1-5. В некоторых вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в таблице 1, или аминокислотную последовательность, которая на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности, изложенной в

5 таблице 1. В некоторых вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, состоящий из аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO:1-5 (см. таблицу 1).

**[00149] Таблица 1.** Аминокислотные последовательности иллюстративных полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
1	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAASP KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDIPPHVQKSV NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAASP KCIMKEKK KPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDERKCCVECPCAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEW ESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG
2	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAASP KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDIPPHVQKSV NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAASP KCIMKEKK KPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDVECPCAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNG QPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG

SEQ NO:	ID	Аминокислотная последовательность
3		IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSN CSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASP KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDIPPHVQKSV NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK KPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG
4		IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSN CSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASP KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDIPPHVQKSV NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK KPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDVEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
5		IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSN CSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASP KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDIPPHVQKSV NNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK KPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDGGGSGGGSGGGTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF

SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**[00150]** В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, имеющий N-конец под любым из SEQ ID: 1-5, в точности как показано в таблице 1. В других вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, имеющий C-конец под любым из SEQ ID: 1-5, в точности как показано в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, имеющий N-конец и C-конец под любым из SEQ ID: 1-5, в точности как показано в таблице 1.

**[00151]** Из уровня техники известно, что полипептиды могут быть посттрансляционно модифицированы различными путями. Примеры обычно наблюдаемых посттрансляционных модификаций включают без ограничения фосфорилирование, гликозилирование, сиалилирование, убиквитинирование, нитрозилирование, метилирование, ацетилирование, липидирование, образование дисульфидных связей и перекрестное сшивание аминокислот. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$ , которая может быть использована в способах и композициях, раскрываемых в данном документе, представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:1-5, или последовательность, которая на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO:1-5, как показано в таблице 1, при этом полипептид дополнительно включает одну или несколько посттрансляционных модификаций.

**[00152]** Ловушка лиганда TGF- $\beta$ , которая может быть использована в способах и композициях, раскрываемых в данном документе, может быть слита или соединена с другими иммуномодуляторными или нацеливающими доменами. Полученные полипептиды могут быть бифункциональными, как, например, описанные в WO 2019241625 (Acceleron Pharma, Inc.); US 2015/0225483 (Merck Patent GMBH); или David *et al.*, *Oncimmunology*, 2017; или многофункциональными, такими как в US 20200140547 (The Johns Hopkins University) или WO 2020/069372 (Elstar Therapeutics, Inc.). Ловушка лиганда TGF- $\beta$ , которая может быть использована в способах и композициях, раскрываемых в данном документе, связывается с TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 с низкой эффективностью в пМ. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  связывается с TGF- $\beta$ 1 и

TGF- $\beta$ 3 с аффинностью связывания ( $K_D$ ) 10 микромоляр (мкМ), 5 мкМ, 1 мкМ, 500 наномоляр (нМ), 100 нМ, 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ, 100 пикомоляр (пМ), 50 пМ, 10 пМ, 1 пМ или ниже. В определенных вариантах осуществления  $K_D$  ловушки лиганда TGF- $\beta$  по сравнению с изоформой TGF- $\beta$ 2 составляет 1 нМ, 5 нМ, 10 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 500 нМ, 1 мкМ или выше.

5 Для определения аффинности связывания ловушки лиганда TGF- $\beta$ , раскрываемой в данном документе, могут быть использованы различные анализы, включая без ограничения ферментные иммуносорбентные анализы (ELISA) и/или способы поверхностного плазмонного резонанса (SPR), такие как система Biacore.

**[00153]** Кроме того, ловушка лиганда TGF- $\beta$  может ингибировать связывание лиганда TGF- $\beta$  с его рецептором на клетках, что приводит к нейтрализации биологической активности TGF- $\beta$ . В определенных вариантах осуществления  $IC_{50}$  ловушки лиганда TGF- $\beta$  по сравнению с изоформой TGF- $\beta$ 1 или TGF- $\beta$ 3 составляет 1 мкМ, 500 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 10 нМ, 1 нМ, 100 пМ, 50 пМ, 10 пМ, 1 пМ или ниже. Для определения способности ловушки лиганда TGF- $\beta$  нейтрализовать TGF- $\beta$  могут быть использованы различные анализы, включая без ограничения биоанализы *in vitro*, описанные в WO 2008/157367 (Genzyme, Inc.). Изоформы TGF- $\beta$  можно определять с использованием анализов *in vitro*, таких как эксплуатационный анализ Magnetic Luminescence.

**[00154]** Ловушка лиганд TGF- $\beta$ , которую можно использовать в способах и композициях, раскрываемых в данном документе, может повысить способность Т-клеток, выделенных из дренирующих лимфатических узлов, специфически распознавать и уничтожать опухолевые клетки. В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$  будет иметь высокую эффективность активации противоопухолевых Т-клеток. В конкретном варианте осуществления изобретения ловушка лиганда TGF- $\beta$ , которую можно использовать в раскрытых в данном документе способах и композициях, имеет более высокую эффективность активации противоопухолевых Т-клеток, чем пан-нейтрализующее антитело к TGF- $\beta$  1D11 (Ling et al., 2013, PLoS One. 8(1): e54499; Watanabe H et al. 2020 Sci Rep 10 (1):9211). В определенных вариантах осуществления ловушка лиганда TGF- $\beta$ , которую можно использовать в описанных в данном документе способах и композициях, может представлять собой AVID200.

30 **4.3 Комбинированная терапия**

**[00155]** В данном документе представлены способы и композиции, относящиеся к комбинации ловушки лиганда трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (например, полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, и AVID200) и иммунотерапии. В определенных

вариантах осуществления иммунотерапия включает введение ингибитора иммунной контрольной точки. Ингибиторы иммунных контрольных точек, включая средства, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов PD-1-опосредованной передачи сигнала, такие как ингибиторы PD-1, изложены в разделе 4.3.1.

5                   **4.3.1**       Ингибиторы иммунных контрольных точек

**[00156]**       Клиническое применение иммуноонкологических средств, направленных на ассоциированный с цитотоксическим Т-лимфоцитом белок 4 (CTLA-4), рецептор программируемой клеточной смерти-1 (PD-1) и его лиганд PD-L1, привело к улучшениям лечения многих типов рака по сравнению со стандартом лечения. Хотя эти ингибиторы контрольных точек привели к улучшению клинических ответов при определенных типах рака, стойкие клинические ответы наблюдают только у приблизительно 10-45% пациентов. Более того, значительное число опухолей оказываются устойчивыми или становятся невосприимчивыми.

**[00157]**       Ингибитор иммунной контрольной точки для введения в комбинации с ловушкой лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) может представлять собой любое фармацевтическое средство, которое ингибирует или блокирует активность молекулы ингибитора иммунной контрольной точки. В конкретных вариантах осуществления активность заключается в связывании с природным партнером по связыванию молекулы контрольных точек иммунного ответа. Если молекула контрольных точек иммунного ответа является рецептором, активность может представлять собой лиганд-связывающую активность. Если молекула контрольных точек иммунного ответа является лигандом, активность может представлять собой рецептор-связывающую активность.

**[00158]**       В конкретных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки для введения в комбинации с ловушкой лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) является отрицательным регулятором контрольной точки, который вовлечен в активацию Т-клеток (например, антагонист), или положительным или стимулирующим регулятором контрольной точки, который вовлечен в активацию Т-клеток (например, агонист). В определенных более конкретных вариантах осуществления такой отрицательный регулятор контрольной точки, или положительный, или стимулирующий регулятор контрольной точки представляет собой антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), CD80, CD86, белок 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1), лиганд 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1), лиганд 2 белка запрограммированной гибели клеток (PD-L2), продукт гена 3 активации лимфоцитов (LAG-3; также известный как CD223), галектин-3, аттенуатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA), белок 3 мембраны Т-клеток

(TIM3), галектин-9 (GAL9), B7-H1, B7-H3, B7-H4, T-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT/Vstm3/WUCAM/VSIG9), супрессор активации T-клеток с V-доменом Ig (VISTA), белок, родственной индуцируемому глюкокортикоидами рецептору фактора некроза опухоли (GITR), медиатор проникновения вируса герпеса (HVEM), OX40, CD27, CD28, CD137, CGEN-15001T, CGEN-15022, CGEN-15027, CGEN-15049, CGEN-15052 или CGEN-15092. Обзор таких регуляторов контрольных точек и лекарственных средств, которые нацеливаются на них, изложен в таблице 2. В конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG3, TIM-3, VISTA, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO или TDO.

Таблица 2

Мишень для иммунотерапии	Способ действия	Коммерческое название	Одобрено FDA	Показание (человека)	Доклиническая оценка
PD-1/ PD1-L(1,2) (белок запрограммированной гибели клеток)	Антитела, которые связываются с PD-1 (блокируют рецептор)	Ниволумаб (Opdivo, Bristol Myers Squibb)	Да	Метастатическая меланома, немелкоклеточный рак легкого	Да  Ab к PD-1 отдельно и в комбинации с CTLA4
		Пембролизумаб (Keytruda, MK-3475 Merck)	Да	Метастатическая меланома (клинические испытания для рака легкого, лимфомы, мезотелиомы)	систематически оценивали на 7 разных мышинных моделях. (Barnes et al, AACR Annual Meeting
		Цемиплимаб (Libtayo, Regeneron)	Да	Пациенты с кожной плоскоклеточной	Poster # 3362 (2015))

Мишень для иммунотерапии	Способ действия	Коммерческое название	Одобрено FDA	Показание (человека)	Доклиническая оценка
				карциномой (CSCC) или локально распространенной CSCC, которые не являются кандидатами и для лечебного хирургического вмешательства или лечебного облучения	Также оценивали P815-B7-H1-модифицированный (мастоцитом а). (См. Hirano et al., Cancer Res., 65(3), 1089-96 (2005))
		Пидилизумаб (CT-011, Medivation)	Нет	Клинические испытания - множественные типы рака	
		Спартализумаб (PDR001, Novartis)	Нет	Солидные опухоли и лимфомы	
		Камрелизумаб (SHR1210, HengRui)	Нет	Рецидивирующая или невосприимчивая классическая	

Мишень для иммунотерапии	Способ действия	Коммерческое название	Одобрено FDA	Показание (человека)	Доклиническая оценка
				я лимфома Ходжкина	
		AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune и GlaxoSmithKline)	Нет		
		AMP-514 (MEDI0680, AstraZeneca)	Нет		
	Антитела, связывающие PD-L1 (ингибируют связывание с рецептором)	Атезолизумаб (Tecentriq, Roche)	Да	Уротелиальная карцинома и немелкоклеточный рак легкого	
		Авелумаб (Bavencio, Merck Serono и Pfizer)	Да	Метастатическая карцинома из клеток Меркеля	
		Дурвалумаб (Imfinzi, Astrazeneca)	Да	Уротелиальная карцинома и нерезектабельный немелкоклеточный рак легкого после	

Мишень для иммунотерапии	Способ действия	Коммерческое название	Одобрено FDA	Показание (человека)	Доклиническая оценка
				химиолучевой терапии	
		BMS936559 (Bristol Myers Squibb)	Нет	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников Фаза I: HIV	
CTLA4 (ассоциированный с цитотоксическим Т-лимфоцитом антиген 4)	Связываясь с CTLA4, соединеныя усиливаю т активацию Т-клеток и блокируют пути костимуляции Т-клеток B7-1 и B7-2	Ипилимумаб (MDX010, Yervoy, Bristol Myers Squibb)	Да	Меланома	Да  См. Simpson et al.  J.Exp.Med. 2013: 210(9):1695-710  Разным клонам Аб были определены разные способности.
		Тремелимумаб (CP-675,206, Pfizer)	Нет	Клинически е испытания - множественные типы рака	
TIM-3 (Т-клеточный иммуноглобулин и	IgG к TIM-3 ингибируют	LY3321367 (Eli Lilly)	Нет	не указывается	Да
		MBG453 (Novartis)	Нет	не указывается	(См. Sakuishi et al., J Exp.

Мишень для иммунотерапии	Способ действия	Коммерческое название	Одобрено FDA	Показание (человека)	Доклиническая оценка
муцинсодержащий белок 3)	связывание TIM-3 с его рецептором и/или лигандом (возможно галектин-9)	BMS-986258 (Bristol Myers Squibb)	Нет	не указывается	Med., 207(10), 2187-94 (2010)) CT26, 4T1 и B16 тестировали на соответствующем им фоне.
LAG-3/галектин-3 (ген-3 активации лимфоцитов)	Антитела к LAG-3/деплекция галектина-3	Релатлимаб (BMS-986016, Bristol Myers Squibb)	Да (Opdualag был одобрен в фиксированной дозе в комбинации с ниволумабом в марте 2022 г.)	Меланома	Да  NT2.5 (линия экспрессирующая пептидопептидомы опухолевых клеток), описанная в Kouo et al., Cancer Immunol Res. 3(4):412-23 (2015). B16 и MC38, описанные в Woo et al., Cancer Res 72(4)_917-27 (.2012).

Мишень для иммунотерапии	Способ действия	Коммерческое название	Одобрено FDA	Показание (человека)	Доклиническая оценка
TIGIT (Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM)	Антитела к TIGIT ингибиторы связываются с PVR (рецептором), нарушая ингибирующую передачу сигнала. Кроме того, CD226 вместо этого может связываться с PVR и реализовывать свою функцию активации Т-клеток/также может быть вовлечен	Тираголумаб (MTIG7192A, Genentech/Roche)	Нет	Локально распространенный или метастатический NSCLC	Да  (См. Johnston et al., Cancer Cell. 26(6):923–37 (2014)).
		AB154 (Arcus Bioscience)	Нет	Виды распространенного солидного рака	
		Вибостолумаб (МК-7684, Merck)	Нет	Виды солидного рака	
		BMS-986207 (Bristol Myers Squibb)	Нет	Виды распространенного или метастатического солидного рака	
		ASP8374 (Astellas)	Нет	Виды распространенного или метастатического солидного рака	

Мишень для иммунотерапии	Способ действия	Коммерческое название	Одобрено FDA	Показание (человека)	Доклиническая оценка
	В ингибирование в отношении NK-клеток.				

**[00159]** В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа может представлять собой антитело, малую молекулу или олигонуклеотид (такой как аптамер, shRNA, miRNA, siRNA или антисмысловая ДНК). В конкретных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в США или зарубежным аналогичным агентством для лечения рака или заболевания, вызванного патогеном.

**[00160]** В конкретных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое связывается с контрольной точкой иммунного ответа и подавляет ее активность. Антитела, которые могут быть ингибиторами иммунных контрольных точек, включают без ограничения моноклональные антитела (включая Fc-оптимизированные моноклональные антитела), поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), фрагменты антител, сохраняющие антигенсвязывающую активность, такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, диатела, линейные антитела, молекулы одноцепочечных антител (например, scFv), полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител, и слитые белки, содержащие фрагменты антител. В конкретном варианте осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В различных вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело.

**[00161]** В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1. В конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с PD-1 и подавляет его активность (например, лиганд-связывающую активность).

**[00162]** В определенных вариантах осуществления моноклональное антитело

выбрано из группы, состоящей из ниволумаба, пидилизумаба, MEDI0680, пембролизумаба, AMP-224, AMP-514, STI-A1110, TSR-042, AUR-012, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба и торипалимаба.

**[00163]** В конкретном варианте осуществления моноклональное антитело представляет собой ниволумаб, пидилизумаб, MEDI0680 или пембролизумаб. В дополнительном конкретном варианте осуществления моноклональное антитело представляет собой ниволумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-1, представляет собой AMP-224. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-1, представляет собой пидилизумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-1, представляет собой пембролизумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-1, представляет собой MEDI0680. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-1, представляет собой STI-A1110. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-1, представляет собой TSR-042. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-1, представляет собой AUR-012.

**[00164]** В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1. В конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1 и подавляет его активность (например, рецептор-связывающую активность).

**[00165]** В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из группы, состоящей из mpd13280A, дурвалумаба, авелумаба, BMS-936559, атезолизумаба, RG7446 и STI-A1010.

**[00166]** В конкретном варианте осуществления моноклональное антитело представляет собой mpd13280A, дурвалумаб, авелумаб, BMS-936559 или атезолизумаб. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-L1, представляет собой RG7446. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа, который является ингибитором PD-L1, представляет собой STI-A1010.

**[00167]** В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA4 (например, ипилиумаб).

**[00168]** В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG3 (например, BMS-986016).

5 **[00169]** В определенных вариантах осуществления ингибиторы иммунных контрольных точек для введения в комбинации с ловушкой лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) включают без ограничения OPDIVO<sup>®</sup> (ниволумаб); YERVOY<sup>®</sup> (ипилиумаб); релатилимаб; линродостат; EMPLICITI<sup>®</sup> (элотузумаб); BMS-986258; BMS 986315; BMS-986207; BMS-986249 и BMS-986218.

10 **[00170]** Ингибиторы PD-1, применимые в комбинациях, описанных в данном документе, включают любую молекулу, способную подавлять, блокировать, отменять или нарушать активность или экспрессию PD-1. В частности, ингибитор антитела PD-1 может представлять собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид, антитело, пептитело, диатело, миниантитело, однодоменное антитело или нанотело,  
 15 одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или их функциональный фрагмент или вариант. В одном случае ингибитор PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение (например, соединение с молекулярной массой менее чем приблизительно 1000 Да). В других вариантах осуществления применимые ингибиторы PD-1 в комбинациях, описанных в данном документе, включают нуклеиновые кислоты и полипептиды.

20 **4.3.2 Ниволумаб**

**[00171]** В конкретном варианте осуществления антитело к PD-1, представленное в данном документе, представляет собой ниволумаб (Bristol Myers Squibb).

**[00172]** Последовательности тяжелой цепи и легкой цепи ниволумаба показаны в **таблице 3**.

25 **Таблица 3**

**Тяжелая цепь**

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRYY  
 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTLT VSSASTKGPS  
 VFPLAPCSRS TSESTAALGC LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS  
 30 VVTVPSSSLG TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP  
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STYRVVSVLT  
 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC  
 LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV  
 MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

35 (SEQ ID NO:6)

**Легкая цепь**

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA  
 RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP  
 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT  
 5 LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

(SEQ ID NO:7)

**[00173]** Вариабельная область тяжелой цепи ниволумаба имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, содержащую области CDR1 (SEQ ID NO: 23), CDR2 (SEQ ID NO:30) и CDR3 (SEQ ID NO:37). Вариабельная область легкой цепи ниволумаба  
 10 имеет аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16, содержащую области CDR1 (SEQ ID NO:44), CDR2 (SEQ ID NO: 51) и CDR3 (SEQ ID NO:58). Последовательности вариабельной области тяжелой цепи, вариабельной области легкой цепи и области CDR1, CDR2 и CDR3 ниволумаба показаны в таблице 4 ниже.

**Таблица 4**

Последовательность V <sub>H</sub> (SEQ ID NO:)			Последовательность V <sub>L</sub> (SEQ ID NO:)		
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGLVT VSS (SEQ ID NO:9)			EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:16)		
CDR1 (SEQ ID NO:)	CDR2 (SEQ ID NO:)	CDR3 (SEQ ID NO:)	CDR1 (SEQ ID NO:)	CDR2 (SEQ ID NO:)	CDR3 (SEQ ID NO:)
NSGMH (SEQ ID NO:23)	VIWYDGSKRY (SEQ ID NO:30) YADSVKG	NDDY (SEQ ID NO:37)	RASQSVSS (SEQ ID NO:44) YLA	DASNRAT (SEQ ID NO:51)	QQSSNWP RT (SEQ ID NO:58)

**4.3.3** Агонисты и стимуляторные рецепторы

**[00174]** В некоторых случаях лечение включает введение иммунного модулятора, который представляет собой средство, связывающее и/или модулирующее, например, оказывающее агонистическое действие на активность белка или рецептора контрольной точки и/или повышающее ее. В различных вариантах осуществления иммунный модулятор  
 20 связывает и/или модулирует любой из OX40, CD27, CD28, CD40 и CD137. OX40,

представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, обеспечивает критический второй сигнал для активации Т-клеток, их пролиферации, выживания и особенно дифференцировки клеток памяти. Croft et al., *Immunol Rev*, 229 (1) (2009), pp. 173-191. CD27, трансмембранный белок I типа 55 кДа, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR), костимулирует активацию Т-клеток после связывания со своим лигандом CD70. У людей CD27 конститутивно и исключительно экспрессируется интактными Т-клетками и повышающе регулируется на активированных Т-клетках и В-клетках, в то время как экспрессия CD70, трансмембранного белка II типа, в высокой степени регулируется и происходит лишь транзистентно на активированных Т-клетках, В-клетках и дендритных клетках (DC) (Wajant, 2016). CD27 играет важную роль в экспансии интактных Т-клеток, усилении эффекторной функции, формировании и длительном поддержании Т-клеточного иммунитета и пула Т-клеток-респондеров (Hendricks et al., 2003 *J Exp Med*, 198, pp. 1369-1380). CD28 управляет важнейшими внутриклеточными биохимическими событиями, включая уникальное фосфорилирование и транскрипционную передачу сигнала, метаболизм и продуцирование ключевых цитокинов, хемокинов и сигналов выживания, которые необходимы для долгосрочной экспансии и дифференцировки Т-клеток. Bour-Jordan et al., *Immunol Rev*. 2011;241:180–205. D40, трансмембранный рецептор суперсемейства генов фактора некроза опухоли, экспрессируется на ряда клеток, таких как моноциты, В-клетки, антигенпрезентирующие клетки, эндотелиальные, гладкомышечные клетки и фибробласты. Взаимодействие между CD40 и лигандом CD40 (CD40L) усиливает экспрессию цитокинов, хемокинов, матричных металлопротеиназ, факторов роста и молекул адгезии, в основном за счет стимуляции ядерного фактора каппа В. Chatzigeorgiou et al., *Biofactors*. Nov-Dec 2009;35(6):474-83. CD137, или суперсемейство рецепторов 4-1BB/фактора некроза опухоли (TNFRSF9), экспрессируется на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетках сразу же после воздействия антигена, и было показано, что сшивание CD137 и Т-клеточного рецептора (TCR) на активированных Т-клетках может передавать Т-клеткам костимуляторные сигналы, что приводит к пролиферации, выживанию, формированию памяти и усилению эффекторной функции Т-клеток по цитотоксичности и продуцированию цитокинов. Wortzman et al., *Immunol. Rev*. 2013;255:125–148.

#### 4.3.4 Комбинированная терапия

[00175] В данном документе представлены способы предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, любого из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и

AVID200) и ингибитора иммунной контрольной точки, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы предупреждения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитора иммунной контрольной точки (например, ниволумаба), описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитора иммунной контрольной точки, описанного в данном документе. В определенных вариантах осуществления вводят фармацевтически эффективное количество ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200). В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитора иммунной контрольной точки (например, ниволумаба) является фармацевтически эффективным для лечения заболевания или нарушения (например, рака).

**[00176]** В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, любого из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и ингибитора PD-1-опосредованной передачи сигнала, описанного в данном документе (например, антитела к PD-1). В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы предупреждения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитора PD-1-опосредованной передачи сигнала, описанного в данном документе (например, антитела к PD-1). В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитора PD-1-опосредованной передачи сигнала, описанного в данном документе (например, антитела к PD-1). В определенных вариантах осуществления вводят фармацевтически эффективное количество ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200). В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитор PD-1-опосредованной передачи сигнала вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и

ингибитора PD-1-опосредованной передачи сигнала является фармацевтически эффективным для лечения заболевания или нарушения (например, рака).

**[00177]** В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-1-опосредованной передачи сигнала представляет собой ингибитор-антитело к PD-1.

5 **[00178]** В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, любого из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и антитела к PD-1, описанного в данном документе (например, ниволумаба). В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы предупреждения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, любого из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и антитела к PD-1, описанного в данном документе (например, ниволумаба). В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и антитела к PD-1, описанного в данном документе (например, ниволумаба). В определенных вариантах осуществления вводят фармацевтически эффективное количество ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200). В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и антитело к PD-1 вводят одновременно. В определенных вариантах осуществления совместное введение ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и антитела к PD-1, описанного в данном документе (например, ниволумаба), является фармацевтически эффективным для лечения заболевания или нарушения (например, рака). В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

25 **[00179]** В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы предупреждения и/или лечения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту AVID200 и ниволумаба. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы предупреждения заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту AVID200 и ниволумаба. В определенных вариантах осуществления вводят фармацевтически эффективное количество AVID200. В определенных вариантах осуществления AVID200 и ниволумаб вводят одновременно. В

30

определенных вариантах осуществления совместное введение AVID200 и ниволумаба является фармацевтически эффективным для лечения заболевания или нарушения (например, рака).

### **Показания**

5 **[00180]** Заболевания и нарушения, которые можно лечить или предупреждать с использованием способов и композиций, описанных в данном документе, включают перечисленные ниже онкологические показания. В частности, эти показания можно лечить с помощью видов комбинированной терапии ловушкой лиганда TGF- $\beta$  (см. раздел 3.2) и иммунотерапии (см. раздел 4.3.1), а также монотерапии ловушкой лиганда TGF- $\beta$ ,  
10 описанной в данном документе (см. раздел 4.4).

**[00181]** В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, подлежащее лечению с помощью способов и композиций, раскрытых в данном документе, представляет собой заболевание, характеризующееся аномальным ростом клеток и/или дисрегуляцией апоптоза. Примеры таких заболеваний включают без ограничения рак,  
15 мезотелиому, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичника, рак молочной железы, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, рак кости, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (рак желудка, колоректальный рак и/или рак двенадцатиперстной кишки), хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягкой ткани, рак уретры, рак полового члена, рак яичка, гепатоклеточный рак (рак печени и/или желчных протоков), первичную или вторичную  
25 опухоль центральной нервной системы, первичную или вторичную опухоль головного мозга, болезнь Ходжкина, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарную лимфому, лимфобластный лейкоз, фолликулярную лимфому, лимфоидные злокачественные новообразования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланому, множественную миелому, рак полости рта, немелкоклеточный  
30 рак легкого, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак почки и/или мочеточника, почечноклеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазии центральной нервной системы, первичную лимфому центральной нервной системы, неходжкинскую лимфому, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому

гипофиза, аденокортикальный рак, рак желчного пузыря, рак селезенки, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или их комбинацию.

**[00182]** В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, выбрано из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, рака шейки матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, рака пищевода, гепатоклеточного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных злокачественных новообразований Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, рака полости рта, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого и рака селезенки.

**[00183]** В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой гематологический рак, такой как лейкоз, лимфома или миелома. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (NHL), кожной В-клеточной лимфомы, лимфомы из активированных В-клеток, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы из клеток фолликулярного центра, трансформированной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы промежуточной дифференцировки, промежуточной лимфоцитарной лимфомы (PLL), диффузной плохо дифференцированной лимфоцитарной лимфомы (PDL), центроцитарной лимфомы, диффузной мелкоклеточной лимфомы с расщепленными ядрами (DSCCL), периферических Т-клеточных лимфом (PTCL), кожной Т-клеточной лимфомы, лимфомы мантийной зоны, фолликулярной лимфомы низкой степени злокачественности, множественной миеломы (MM), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), миелодиспластического синдрома (MDS), острого Т-клеточного лейкоза, острого миелоидного лейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток, острого лимфобластного лейкоза из предшественников Т-клеток, лейкоза Беркитта (лимфомы Беркитта), острого бифенотипического лейкоза, хронической миелоидной лимфомы, хронического миелогенного лейкоза (CML) и хронического моноцитарного лейкоза. В конкретном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой миелому. В конкретном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой миелодиспластические синдромы (MDS). В другом конкретном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В

другом конкретном варианте осуществления заболевание или нарушение представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В еще одном конкретном варианте осуществления миелома представляет собой множественную миелому (MM).

**[00184]** В других вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой солидное опухолевое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления солидное опухолевое злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из карциномы, аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, аденокарциномы толстой кишки, колоректальной аденокарциномы, колоректальной карциномы, карциномы из клеток протоков, карциномы легкого, карциномы щитовидной железы, назофарингеальной карциномы, меланомы, немеланомной карциномы кожи и рака легкого.

**[00185]** В некоторых вариантах осуществления солидное опухолевое злокачественное новообразование представляет собой первичную солидную опухоль поздней стадии, отличную от опухоли ЦНС. В некоторых вариантах осуществления солидное опухолевое злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из рака желудка/рака желудочно-пищеводного перехода (GEJ), рака мочевого пузыря/уротелиального рака и немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

**[00186]** В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой злокачественную солидную опухоль или миелофиброз. В определенных вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз (PMF) промежуточной степени 2 или более высокой степени риска, постэссенциальную тромбоцитемию или истинную полицитемию, связанную с MF (пост-ET/PV MF). В других вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой распространенное или метастатическое злокачественное новообразование.

**[00187]** В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак, при котором экспрессируется TGF- $\beta$ . В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак, ассоциированный с высокими или повышенными уровнями экспрессии TGF- $\beta$  по сравнению с нормальным пациентом, не имеющим рака. Примеры такого заболевания включают без ограничения рак поджелудочной железы, виды саркомы, мезотелиому, рак шейки матки, миелофиброз, NSCLC, UC, колоректальный рак, SCCHN, гепатоклеточную карциному (HCC), рак яичников и рак молочной железы.

**[00188]** В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В некоторых вариантах осуществления субъектом является субъект с диагнозом рака, например, гематологического злокачественного новообразования.

#### **Введение дозы и режим**

5 **[00189]** Количество профилактического или терапевтического средства (ловушки лиганда TGF- $\beta$  и ингибитора иммунной контрольной точки, представленного в данном документе) или композиции, представленной в данном документе, которое будет эффективно для предупреждения и/или лечения заболевания или состояния, может быть  
10 определено с помощью стандартных клинических методик. Точная доза, используемая в составе, также будет зависеть от пути введения, тяжести заболевания или состояния и в некоторых вариантах осуществления должна определяться в соответствии с мнением лечащего врача и обстоятельствами каждого пациента.

**[00190]** Доза, вводимая субъекту в контексте настоящего изобретения, должна быть достаточной для влияния на терапевтический ответ. Специалисту в данной области будет  
15 понятно, что дозировка зависит от ряда факторов, включая эффективность конкретного соединения, возраст, состояние и массу тела пациента, а также стадию/тяжесть заболевания. Доза также будет определяться способом (формой введения), временем и частотой введения.

**[00191]** Ловушка лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO:  
20 1-5 и AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки могут быть составлены в разных фармацевтических композициях и вводиться по отдельности субъекту, нуждающемуся в этом. В качестве альтернативы, ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят вместе в одной и той же фармацевтической композиции.

25 **[00192]** В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят одновременно. Термин "одновременно" означает в одно и то же время или в течение короткого периода времени, например, менее 1 часа, менее 2 часов, менее 3 часов, менее 4 часов или менее 12 часов.

30 **[00193]** В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки не вводят одновременно, а вместо этого два соединения вводят в разное время. В различных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят до введения ингибитора иммунной контрольной точки (например,

ниволумаба). В качестве альтернативы, ингибитор иммунной контрольной точки вводят до введения ловушки лиганда TGF- $\beta$ . В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят по меньшей мере один раз в течение периода введения дозы. Период введения дозы, используемый в  
5  
данном документе, означает период времени, в течение которого каждое терапевтическое средство было введено по меньшей мере один раз. Цикл введения дозы может составлять приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 дней. В некоторых вариантах осуществления цикл введения дозы составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель. В определенных вариантах осуществления  
10 период введения дозы представляет собой цикл введения дозы.

**[00194]** Профилактическое или терапевтическое средство (полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки, представленный в данном документе) может быть введено в виде однократной дозы (например, однократной болюсной инъекцией) или в течение определенного времени  
15 (например, непрерывной инфузией в течение определенного времени или разделенными болюсными дозами в течение определенного времени). При необходимости средство можно вводить повторно, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или пока у пациента не наступит прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяют с  
20 помощью способов, известных из уровня техники, таких как оценка симптомов пациента, физический осмотр и визуализация опухоли, которая была визуализирована с использованием рентгенографии, сканирований CAT, PET, MRI или других общепринятых способов оценки.

**[00195]** Профилактическое или терапевтическое средство (ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки, представленный в  
25 данном документе) можно вводить один раз в сутки (QD) или делить на несколько суточных доз, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т. е. ежесуточным в течение нескольких дней подряд или каждый день) или прерывистым, например, циклами (т. е. включая дни, недели или месяцы отдыха без приема лекарственного средства). Подразумевается, что  
30 используемый в данном документе термин "один раз в сутки" означает, что терапевтическое соединение вводят один раз или больше одного раза в сутки, например, в течение определенного периода времени. Термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение вводят ежесуточно в течение непрерывного периода, например, по меньшей

мере 10 дней. Термин "прерывистый" или "дискретно" в данном изобретении означает прекращать и начинать что-либо с регулярными или с нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение соединения представляет собой введение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми недель подряд, затем период отдыха без введения до одной недели) или введение через день.

**[00196]** В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от приблизительно суточной до приблизительно месячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение осуществляют один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

**[00197]** В определенных вариантах осуществления профилактическое или терапевтическое средство (ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки, представленный в данном документе) вводят один раз в сутки в период от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель.

**[00198]** В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят в течение 1-10 циклов. В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов. В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят в течение более чем 10 циклов.

**[00199]** Режимы введения комбинации, описанные в данном документе, могут быть при необходимости модифицированы для включения в них ловушки лиганда TGF- $\beta$  и/или ингибитора иммунной контрольной точки. Введение таких активных средств, например, ловушки лиганда TGF- $\beta$  и/или ингибиторов иммунных контрольных точек, можно осуществлять QD, QW, QM, BID, BIW, TIW, Q2W, Q3W или Q4W, или в соответствии с информацией по применению для таких ингибиторов иммунных контрольных точек, изложенной, например, во вкладыше к упаковке. В определенных вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят один раз каждые 1, 2, 3 или 4 недели. В конкретном варианте осуществления ингибитор

иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят один раз каждую неделю. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят один раз каждые 2 недели. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят один раз каждые 3 недели. В другом конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят один раз каждые 4 недели. В определенных вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждые 1, 2, 3 или 4 недели. В конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждую неделю. В конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждые 2 недели. В другом конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждые 3 недели. В другом конкретном варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200) вводят один раз каждые 4 недели.

15 **[00200]** В определенных вариантах осуществления комбинация включает ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), вводимую в количестве более чем приблизительно 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг. В определенных вариантах осуществления комбинация  
20 включает ловушку лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), вводимую в количестве, равном приблизительно 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг или 400 мг, или превышающим это количество. Например, ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят в дозе приблизительно 400 мг, 800 мг, 1200 мг или 1600 мг. В одном варианте осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ловушку лиганда  
25 TGF- $\beta$  (например, AVID200), вводимую в количестве более чем приблизительно 100 мг/м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup>, 400 мг/м<sup>2</sup>, 500 мг/м<sup>2</sup>, 600 мг/м<sup>2</sup>, 700 мг/м<sup>2</sup>, 800 мг/м<sup>2</sup>, 900 мг/м<sup>2</sup>, 1000 мг/м<sup>2</sup>, 1500 мг/м<sup>2</sup>, 2000 мг/м<sup>2</sup>, 2500 мг/м<sup>2</sup>, 3000 мг/м<sup>2</sup>, 3500 мг/м<sup>2</sup>, 4000 мг/м<sup>2</sup>, 4500 мг/м<sup>2</sup>, 5000 мг/м<sup>2</sup>, 5500 мг/м<sup>2</sup>, 6000 мг/м<sup>2</sup>, 6500 мг/м<sup>2</sup>, 7000 мг/м<sup>2</sup>, 8000 мг/м<sup>2</sup>, 9000 мг/м<sup>2</sup> или 10000 мг/м<sup>2</sup>. В конкретных вариантах осуществления комбинация может включать ловушку  
30 лиганда TGF- $\beta$  (например, AVID200), вводимую в количестве приблизительно 70 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 180 мг/м<sup>2</sup>, приблизительно 550 мг/м<sup>2</sup> или приблизительно 1100 мг/м<sup>2</sup>.

**[00201]** В определенных вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ингибитор иммунной контрольной точки, вводимый в количестве от 100 мг до 200 мг, от 200 мг до 300 мг, от 300 мг до 400 мг, от 400 мг до 500 мг, от 500 мг до

600 мг, от 600 мг до 700 мг, от 700 мг до 800 мг, от 800 мг до 900 мг или от 900 мг до 1000 мг. В конкретных вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб), вводимый в количестве приблизительно 240 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 400 мг или  
5 приблизительно 480 мг. В конкретном варианте осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб), вводимый в количестве приблизительно 240 мг. В конкретном варианте осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб), вводимый в количестве  
10 приблизительно 480 мг.

**[00202]** В определенных вариантах осуществления введение дозы ингибитора иммунной контрольной точки в комбинациях, описанных в данном документе, осуществляют в зависимости от массы пациента (т. е. мг/кг). В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки вводят в количестве, равном  
15 приблизительно от 0,0001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, от 0,01 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, от 0,01 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг, от 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от 0,01 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от 0,05 мг/кг до  
20 приблизительно 200 мг/кг, от 0,05 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг, от 0,05 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от 0,05 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от 0,05 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от 0,05 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от 0,05 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до приблизительно 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до  
25 приблизительно 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг.

**[00203]** В конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг или приблизительно 3,0 мг/кг. В конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят в дозе  
30 приблизительно 3,0 мг/кг. В конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 4,5 мг/кг. Например, ниволумаб вводят в дозе приблизительно 4,5 мг/кг Q3W. В конкретном варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб)

вводят в дозе приблизительно 6,0 мг/кг. Например, в варианте осуществления ингибитор иммунной контрольной точки (например, ниволумаб) вводят в дозе приблизительно 6 мг/кг Q4W.

5 **[00204]** В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела к PD-1 (например, ниволумаба) определяют как количество, представленное во вкладыше в упаковку, предоставленном с антителом к PD-1 (например, ниволумабом). Термин "вкладыш в упаковку" относится к инструкциям, обычно включаемым в коммерческие упаковки лекарственных препаратов, одобренных  
10 Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA США) или аналогичным регулирующим органом другой, отличной от США страны (например, Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA)), которые содержат информацию, например, о применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся применения таких лекарственных препаратов.

#### **Популяция пациентов**

15 **[00205]** Субъектами, получающими лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, могут быть любые млекопитающие, такие как грызуны и приматы, а в предпочтительном варианте осуществления - люди. В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе способы могут быть использованы для лечения рака у любых млекопитающих, таких как грызуны и приматы, и в  
20 предпочтительном варианте осуществления у являющихся субъектами людей или являющихся пациентами людей.

**[00206]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта, получающего лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, наблюдаются повышенные уровни и/или активность биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной  
25 популяции, при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет (i) рак и (ii) аномальные уровни и/или активность биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции, при этом по уровню биомаркера  
30 прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления аномальные уровни и/или активность биомаркера повышены по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции. В определенных вариантах осуществления аномальные уровни и/или активность биомаркера понижены по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции. В определенных вариантах

осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет (i) рак и (ii) повышенные уровни и/или активность биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции, при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления повышенные уровни биомаркера являются на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% большими чем уровни биомаркера в эталонной популяции. В определенных вариантах осуществления повышенные уровни биомаркера равны или на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% больше чем уровни биомаркера в верхних 10%, верхних 5%, верхних 4%, верхних 3%, верхних 2% или верхнем 1% эталонной популяции. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет заболевание, ассоциированное с повышенными уровнями биомаркера. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет пониженные уровни биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции, при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет (i) рак и (ii) пониженные уровни и/или активность биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции, при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет (i) рак и (ii) пониженные уровни и/или активность биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции, при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет заболевание, ассоциированное с пониженными уровнями биомаркера. В определенных вариантах осуществления заболевание и/или рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), уротелиальную карциному (UC), плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточную карциному (HCC), микросателлитно-стабильную колоректальную карциному (MSS CRC) или аденокарциному протоков поджелудочной железы (PDAC). В

определенных вариантах осуществления биомаркер представляет собой коллаген. В определенных вариантах осуществления биомаркер представляет собой инфильтрирующие опухоль CD8-лимфоциты.

- 5 **[00207]** В определенных вариантах осуществления данные (например, уровни биомаркеров или клинические симптомы), полученные из эталонной популяции, описанной в данном документе, используются для определения того, являются ли аналогичные данные, полученные от субъекта, получающего лечение или подлежащего лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, патологически высокими (например, повышенными) или низкими (например, пониженными).
- 10 **[00208]** В определенных вариантах осуществления размер эталонной популяции может составлять 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 250, 300, 400, 500 или 1000 индивидуумов. В определенных вариантах осуществления эталонная популяция состоит из произвольно выбранных добровольцев. В определенных вариантах осуществления эталонная популяция состоит из здоровых людей. В определенных вариантах осуществления эталонная популяция состоит из людей тех же возраста, массы и/или пола, что и популяция пациентов. В определенных вариантах осуществления эталонная популяция состоит из людей без рака. В определенных вариантах осуществления эталонная популяция относится к субъекту, получающему лечение в соответствии с представленными в данном документе способами до появления одного или нескольких симптомов рака.
- 15 **[00209]** В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет повышенные уровни и/или активность биомаркера по сравнению с предыдущими уровнями биомаркера у субъекта за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24 или 48 месяцев до появления симптомов или постановки диагноза рака, при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления повышенные уровни биомаркера являются на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% большими чем предыдущие уровни биомаркера у субъекта за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24 или 48 месяцев до появления симптомов или постановки диагноза рака. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет заболевание, ассоциированное с повышенными уровнями биомаркера. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет пониженные уровни и/или активность биомаркера по сравнению с предыдущими уровнями биомаркера у
- 20
- 25
- 30

субъекта за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24 или 48 месяцев до появления симптомов или постановки диагноза рака, при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом. В определенных вариантах осуществления пониженные уровни биомаркера являются на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% меньшими чем предыдущие уровни биомаркера у субъекта за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24 или 48 месяцев до появления симптомов или постановки диагноза рака. В определенных вариантах осуществления субъект, получающий лечение в соответствии с описанными в данном документе способами, имеет заболевание, ассоциированное с пониженными уровнями биомаркера. В определенных вариантах осуществления биомаркер представляет собой коллаген. В определенных вариантах осуществления биомаркер представляет собой инфильтрирующие опухоль CD8-лимфоциты. В определенных вариантах осуществления заболевание и/или рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), уротелиальную карциному (UC), плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточную карциному (HCC), микросателлитно-стабильную колоректальную карциному (MSS CRC) или аденокарциному протоков поджелудочной железы (PDAC).

**[00210]** Как будет известно специалисту в данной области, уровни и/или активность биомаркера можно сравнивать независимо и соответственно с уровнем и/или активностью биомаркера в соответствующей эталонной популяции и/или с предыдущими уровнями у субъекта. В определенных вариантах осуществления уровень и/или активность биомаркера определяют с помощью (а) определения профиля экспрессии генов индуцируемого TGF- $\beta$  эпителиально-мезенхимального перехода/ассоциированных с раком фибробластов (EMT/CAF), сигнатур интерферона гамма (IFN $\gamma$ ), положительных по кластеру дифференцировки 8 (CD8) инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и/или T-/NK-клеток; (b) мониторинга путей передачи сигнала TGF- $\beta$ ; (c) определения цитокинового профиля в опухолях и/или на периферии; (d) определения профиля пептидов или белков в ткани; (e) определения профиля циркулирующей микрорибонуклеиновой кислоты; (f) определения профиля циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ctDNA); (g) полного секвенирования экзома и/или (h) измерения и/или оценки биомаркеров. Например, измерение и/или оценка биомаркеров включает иммунное окрашивание образца от субъекта. В определенных вариантах осуществления уровень биомаркера представляет собой уровень белка биомаркера. В определенных вариантах осуществления уровень биомаркера представляет собой уровень mRNA биомаркера. В определенных вариантах

осуществления уровень mRNA определяют с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (qRT-PCR).

#### 4.4 Монотерапия

**[00211]** В другом аспекте в данном документе представлены способы лечения 5 заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом заболевание или нарушение (например, рак, при котором экспрессируются PD-1 и/или PDL1) является рецидивирующим или невосприимчивым. В определенных вариантах 10 осуществления рецидивирующее или невосприимчивое заболевание или нарушение (например, рак) является устойчивым к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом).

**[00212]** В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение 15 (например, рак, при котором экспрессируются PD-1 и/или PDL1) представляет собой заболевание или нарушение (например, рак), раскрытое в разделе 4.3.3, которое лечат комбинированной терапией, раскрываемой в данном документе.

**[00213]** В определенных вариантах осуществления рецидивирующее или невосприимчивое заболевание или нарушение (например, рак), выбрано из группы, 20 состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), колоректального рака, гепатоклеточной карциномы, рака яичников, рака молочной железы, почечноклеточной карциномы (RCC) и рака поджелудочной железы.

**[00214]** В еще одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рецидивирующего или невосприимчивого немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) путем 25 введения терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом рецидивирующий или невосприимчивый NSCLC является устойчивым к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В некоторых 30 вариантах осуществления рецидивирующий или невосприимчивый NSCLC характеризуется стадией IIA или стадией IIB. Рецидивирующий или невосприимчивый NSCLC может представлять собой рак стадии IIIA или стадии IIIB. NSCLC может представлять собой рак стадии IV. Стадирование видов рака, описанных в данном документе, описано в соответствии с классификацией TNM злокачественных опухолей

Американского объединенного комитета по раку и обозначениями стадирования рака, которые хорошо известны из уровня техники.

**[00215]** В еще одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рецидивирующего или невосприимчивого колоректального рака путем введения терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом рецидивирующий или невосприимчивый колоректальный рак является устойчивым к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В некоторых вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой рак стадии I. В другом варианте осуществления колоректальный рак представляет собой рак стадии IА, стадии IВ или стадии IС. В еще одном варианте осуществления колоректальный рак представляет собой рак стадии IIIА, стадии IIIВ или стадии IIIС. В еще одном варианте осуществления колоректальный рак представляет собой рак стадии IVА или стадии IVВ. В определенных случаях колоректальный рак дополнительно характеризуется степенью рака. Колоректальный рак может представлять собой рак степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4 на любой из стадий, представленных в данном документе,.

**[00216]** В еще одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рецидивирующей или невосприимчивой гепатоклеточной карциномы путем введения терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом рецидивирующая или невосприимчивая гепатоклеточная карцинома является устойчивой к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В некоторых вариантах осуществления рецидивирующая или невосприимчивая гепатоклеточная карцинома представляет собой рак стадии II. Рецидивирующая или невосприимчивая гепатоклеточная карцинома может представлять собой рак стадии IIIА, стадии IIIВ или стадии IIIС. Гепатоклеточная карцинома может представлять собой рак стадии IVА или стадии IVВ.

**[00217]** В еще одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рецидивирующей или невосприимчивой меланомы путем введения терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом

рецидивирующая или невосприимчивая меланома является устойчивой к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В некоторых вариантах осуществления рецидивирующая или невосприимчивая меланома представляет собой рак стадии IIA, стадии IIB или стадии IIC. Рецидивирующая или невосприимчивая меланома может представлять собой рак стадии IIIA, стадии IIIB или стадии IIIC. Меланома может представлять собой рак стадии IV.

**[00218]** В еще одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рецидивирующего или невосприимчивого рака яичников путем введения терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом рецидивирующий или невосприимчивый рак яичников является устойчивым к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В некоторых вариантах осуществления рак яичников представляет собой рак стадии I, как определено стандартами стадирования рака яичников FIGO. Рак яичников может представлять собой рак стадии IA, IB или IC (например, IC1, IC2 или IC3). В другом варианте осуществления рак яичников представляет собой рак стадии II. Рак яичников может представлять собой рак стадии IIA или IIB.

**[00219]** В еще одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рецидивирующего или невосприимчивого рака молочной железы путем введения терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом рецидивирующий или невосприимчивый рак молочной железы является устойчивым к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом). Рак молочной железы может представлять собой HER2-отрицательный рак молочной железы. Рак молочной железы может представлять собой HER2-положительный рак молочной железы. Рак молочной железы может представлять собой трижды отрицательный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак стадии IA или стадии IB. В другом варианте осуществления рак молочной железы представляет собой рак стадии IIA или стадии IIB. В еще одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой рак стадии IIIA, стадии

IIIВ или стадии IIIС. В еще одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой рак стадии IV.

**[00220]** В еще одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рецидивирующего или невосприимчивого рака поджелудочной железы путем введения терапевтически эффективного количества ловушки TGF $\beta$  (например, любого из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5 и AVID200), при этом рецидивирующий или невосприимчивый рак поджелудочной железы является устойчивым к лечению антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В определенных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение антителом к PD-1 (например, ниволумабом). В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой локально распространенный, хирургически резецированный или нерезецированный рак поджелудочной железы или метастатическую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии IA или стадии IB. В другом варианте осуществления рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии IIA или стадии IIB. В еще одном варианте осуществления рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии III. В еще одном варианте осуществления рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии IV.

#### 4.5 Фармацевтические композиции

**[00221]** Термин "фармацевтически приемлемый", используемый в данном документе, означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или включенный в фармакопею Соединенных Штатов Америки, европейскую фармакопею или другую общепризнанную фармакопею для применения у животных и, в частности, у людей.

**[00222]** "Вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества включают, например, инкапсулирующие материалы или добавки, такие как ускорители всасывания, антиоксиданты, связующие вещества, буферы, носители, средства покрытия, красители, разбавители, дезинтегрирующие средства, эмульгаторы, наполнители, наполнители, ароматизаторы, увлажнители, смазки, отдушки, консерванты, пропелленты, высвобождающие средства, стерилизующие средства, подсластители, солубилизаторы, смачивающие средства и их смеси. Термин "вспомогательное вещество" может также

относиться к разбавителю, адьюванту (например, адьюванту Фрейнда (полному или неполному)) или среде-носителю.

**[00223]** В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества представляют собой фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и на основе других органических кислот; антиоксиданты, в том числе аскорбиновую кислоту; низкомолекулярный (например, менее приблизительно 10 аминокислотных остатков) полипептид; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие средства, такие как EDTA; сахарные спирты, такие как маннит или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, полиэтиленгликоль (PEG) и PLURONIC™. Другие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ описаны в Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1990).

**[00224]** В одном варианте осуществления каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтического состава и пригоден для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. См., например, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества нетоксичны для клеток или млекопитающего, подвергающихся их воздействию, при используемых дозировках и концентрациях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой водный pH-буферный раствор.

**[00225]** Ловушка лиганда TGF- $\beta$  (например, полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1-5 или AVID200) может быть составлен с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми

вспомогательными веществами. Аналогичным образом, ингибитор иммунной контрольной точки может быть составлен в фармацевтическую композицию с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена комбинированная терапия, включающая

5 первую фармацевтическую композицию, содержащую ловушку лиганда TGF- $\beta$ , представленную в данном документе (например, полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1-5, или AVID200), и первое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и вторую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор иммунной контрольной точки

10 (например, ниволумаб), представленный в данном документе, и второе фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Первое и второе фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$ , представленную в данном документе (например, полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность

15 под SEQ ID NO: 1-5, или AVID200), и ингибитор иммунной контрольной точки, представленный в данном документе, составляют вместе в одной фармацевтической композиции. В других вариантах осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая ловушку лиганда TGF- $\beta$ , представленную в

данном документе (например, полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1-5, или AVID200), ингибитор

20 иммунной контрольной точки, представленный в данном документе, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

**[00226]** Ловушки лиганда TGF- $\beta$  и/или ингибиторы иммунных контрольных точек, представленные в данном документе, могут быть составлены в подходящие

25 фармацевтические композиции для различных путей введения, таких как инъекция (подкожная, внутримышечная, внутривенная, внутриведенная, внутрисуставная, внутрисердечная, внутрисуставная и внутрикавернозная), сублингвальное и буккальное, ректальное, вагинальное, глазное, ушное, назальное, ингаляционное, небулайзерное, кожное или трансдермальное. Описанные выше соединения могут быть составлены в

30 фармацевтические композиции с использованием методик и процедур, хорошо известных из уровня техники (см., например, Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, (7th ed. 1999)).

**[00227]** В композициях эффективные концентрации одного или нескольких соединений (т. е. ловушки лиганда TGF- $\beta$  или ингибитора иммунной контрольной точки,

представленные в данном документе) или фармацевтически приемлемых солей смешивают с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. В определенных вариантах осуществления концентрации соединений в композициях эффективны для доставки при введении количества, которое обеспечивает лечение, предупреждение или облегчение

5 одного или нескольких симптомов и/или прогрессирования заболевания или нарушения, представленного в данном документе (например, рака, включая солидный рак и рак, происходящий из кроветворной ткани).

**[00228]** Активное соединение находится в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта на получающего лечение пациента. Терапевтически

10 эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, а затем экстраполирована на дозировки для людей. Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от скоростей всасывания, распределения в тканях, инактивации и выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, схемы дозировки и вводимого

15 количества, а также от других факторов, известных специалистам в данной области.

**[00229]** Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения зависят от заболевания, которое лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции на основе данных теста *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что концентрации и значения дозировки могут также

20 варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Следует также понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозировки должны со временем корректироваться в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, изложенные в данном документе, являются

25 исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или осуществления заявленных композиций.

**[00230]** Ловушки лиганда TGF- $\beta$  (например, любые из полипептидов с аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5, и AVID200) и/или ингибиторы иммунных контрольных точек, представленные в данном документе, могут

30 быть обеспечены в фармацевтических композициях в формах, удобных для введения или облегчающих их введение пациенту. Например, в некоторых вариантах осуществления, когда ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-1, описанное в данном документе, ингибитор PD-1 может быть составлен в виде готового к применению раствора для парентерального введения. В других вариантах осуществления

ингибитор PD-1, включая, например, антитело к PD-1, может быть составлен в виде порошка (например, лиофилизированного порошка), который может быть ресуспендирован в жидкости, подходящей для парентерального введения. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 составляют для внутривенного введения. В другом варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  и ингибитор PD-1 составляют для внутривенного введения. В другом варианте осуществления ловушку лиганда TGF- $\beta$  и ингибитор PD-1 составляют для введения внутривенной инфузии.

**[00231]** Описанные в данном документе комбинации могут быть представлены в виде фармацевтических продуктов с контролируемым высвобождением, целью которых является улучшение лекарственной терапии по сравнению с тем, что достигается их аналогами без контролируемого высвобождения. Составы с контролируемым высвобождением могут продлевать активность лекарственного средства, уменьшать частоту дозировки и улучшать соблюдение субъектом режима лечения. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением могут использоваться для влияния на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного средства в крови, и тем самым могут влиять на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

**[00232]** Комбинации и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть представлены как часть набора. Такие наборы могут, например, улучшать соблюдение пациентом режима лечения, улучшать точность или простоту подготовки к введению комбинации. Набор включает ловушку лиганда TGF- $\beta$ , описанную в данном документе. Набор также включает ингибитор-антитело к PD-1, описанный в данном документе. Набор может включать AMP-224. В некоторых вариантах осуществления набор включает антитело к PD-1, описанное в данном документе, такое как например, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810, PDR 001 или MEDI0680. Набор может включать вкладыш в упаковку или другую информацию (например, информацию по применению), применимую для введения комбинации пациенту, нуждающемуся в этом, такому рак пациент с онкологическим заболеванием, описанный в данном документе.

**[00233]** Наборы по настоящему изобретению могут включать комбинации, описанные в данном документе (например, ловушку лиганда TGF- $\beta$  и антитело к PD-1), имеющие одинаковый или разный состав. Каждый компонент описанной в данном документе комбинации в наборе может поставляться в отдельном, индивидуальном контейнере. В качестве альтернативы или дополнения, компоненты описанных в данном

документе комбинаций могут поставляться в одном контейнере. В таких случаях контейнер может представлять собой контейнер, готовый для введения пациенту, нуждающемуся в этом, например, пакет для внутривенной инфузии, ампулу или шприц. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 может поставляться, например, в виде порошка (например, 5 лиофилизированного порошка) или в виде раствора для парентерального введения. В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1, описанное в данном документе, составленное для парентерального введения, например, внутривенного введения.

**[00234]** Ловушка лиганда TGF- $\beta$  (например, любой из полипептидов с 10 аминокислотными последовательностями под SEQ ID NO: 1-5, и AVID200) или ингибитор иммунных контрольных точек, представленные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть составлены для нацеливания на конкретную ткань, рецептор или другой участок организма субъекта, подлежащего 15 лечению. Многие такие способы для нацеливания хорошо известны специалистам в данной области техники. Все такие способы для нацеливания рассмотрены в данном документе для применения в композициях, относящихся к настоящему изобретению. В одном варианте осуществления в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут 20 подходить липосомальные суспензии, в том числе направленные на ткани липосомы, такие как липосомы, нацеленные на опухоль. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области.

**[00235]** Настоящее изобретение в целом раскрыто в данном документе с использованием утвердительных формулировок для описания многочисленных вариантов 25 осуществления. Настоящее изобретение также, в частности, включает варианты осуществления, в которых полностью или частично исключены конкретные объекты, такие как вещества или материалы, стадии и условия способа, протоколы, процедуры, анализы или анализирование. Таким образом, даже несмотря на то, что настоящее изобретение, как правило, не выражено в данном документе с учетом того, что не включено в настоящее изобретение, аспекты, которые явно не включены в настоящее изобретение, тем не менее, раскрыты в данном документе.

**[00236]** Из упомянутого выше следует, что, хотя конкретные варианты 30 осуществления были описаны в данном документе с целью иллюстрации, в них могут быть внесены различные модификации, не отклоняющиеся от сущности и объема представленного в данном документе. Все ссылки, упомянутые выше, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

## 5. ПРИМЕРЫ

### 5.1 Пример 1

#### Краткое описание протокола. Обзор исследования

[00237] Это исследование полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющих  
5 аминокислотную последовательность, выбранную из любой из под SEQ ID: 1-5, вводимых  
в качестве одного средства и в комбинации с ниволумабом, у участников с выбранными  
распространенными солидными опухолями: NSCLC, UC, HCC, MSS CRC и PDAC.  
Полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$  оценивают у участников с  
распространенными/метастатическими NSCLC, UC, SCCHN, HCC, MSS CRC или PDAC,  
10 устойчивыми или невосприимчивыми к традиционным видам терапии (включая  
иммунотерапию на основе  $\alpha$ PD-L1). Исследование состоит из 2 частей: части 1A  
(повышение дозы монотерапии полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ ) и части 1B  
(определение диапазона дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в комбинации с  
ниволумабом). В каждой части полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  оценивают при схеме  
15 введения каждые 3 недели (Q3W) (с ниволумабом, Q3W) и схеме введения каждые 2 недели  
(Q2W) (с ниволумабом, Q4W).

#### Часть 1A. Монотерапия

[00238] В части исследования повышения дозы в рамках монотерапии (часть 1A)  
оценивают возрастающие дозы полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющих  
20 аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ  
ID: 1-5, в последовательных когортах для определения максимально переносимой дозы  
(MTD)/максимальной вводимой дозы (MAAD). Полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$  под  
SEQ ID NO: 1-5 составлены из выделенных рецепторов TGF- $\beta$ , которые, как наблюдали,  
ингибируют связывание лиганда TGF- $\beta$  с его когнатным рецептором на клетках и  
25 ингибируют рост опухоли *in vivo* (WO2017/037634, Thwaites et al., Blood 130:2532 (2017) и  
фиг. 1-5).

[00239] В части 1A оценивают безопасность и переносимость монотерапии  
полипептидами ловушки лиганда TGF- $\beta$  на основании ограничивающих дозу токсических  
эффектов (DLT) с использованием схемы байесовского оптимального интервала времени  
30 до события (TITE-BOIN) для принятия решений об повышении дозы, а также общей оценки  
доступных данных по безопасности, PK и PD. В частности, в части 1A оценивают дозы  
полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  400 мг, 800 мг и 1600 мг (фиксированные дозы, Q3W  
или Q2W). Если планируемый уровень дозы ассоциирован с неприемлемым профилем

безопасности, оценивают промежуточный уровень дозы (например, без ограничения 1200 мг).

5 **[00240]** Участники продолжают лечение до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отзыва согласия, завершения 35 циклов (Q3W) или 26 циклов (схема Q2W, продолжительность цикла 4 недели) лечения (независимо от отсрочек лечения) или окончания исследования.

#### Часть 1B. Комбинированная терапия

10 **[00241]** В части 1B оценивают безопасность и переносимость в диапазоне доз полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5, в комбинации с ниволумабом. Лечение в части 1B начинают в шахматном порядке по сравнению с частью 1A и оценивают 2 дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , которые проверили на безопасность в части 1A. В частности, в части 1B оценивают дозы полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  400 мг, 800 мг и 1600 мг (фиксированные дозы, Q3W или Q2W). Ни в одном случае доза 15 полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , вводимого в комбинации с ниволумабом в части 1B, не превышает максимальную дозу, которую определили как переносимую в части 1A. В части 1B дозу полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  повышают, в то время как доза ниволумаба фиксирована и составляет 360 мг Q3W в случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q3W и 480 мг Q4W в случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q2W. Однако, если планируемый уровень дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  ассоциирован с неприемлемым профилем безопасности, оценивают промежуточный уровень дозы (например, без ограничения 1200 мг), но доза ниволумаба останется прежней.

#### Цели и конечные точки

25 **[00242]** Одной целью исследования является оценка безопасности и переносимости полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющих аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5, в виде монотерапии и в комбинации с ниволумабом у участников с распространенными солидными опухолями. Другая цель исследования заключается в оценке фармакокинетических свойств внутривенно доставленного полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в виде монотерапии и в 30 комбинации с ниволумабом. Другая цель данного исследования заключается в оценке предварительной противораковой активности указанной монотерапии и комбинированной терапии по RECIST v1.1. Другая цель данного исследования заключается в оценке предварительной противораковой активности монотерапии и комбинированной терапии в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Другой целью

исследования является оценка эффектов полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  в виде монотерапии или в комбинации с ниволумабом на TGF- $\beta$  и другую связанную с ним передачу сигнала и на сигнатуры в опухолевых и периферических образцах. Другой целью исследования является изучение потенциальных взаимосвязей между воздействиями полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , противоопухолевой активностью, выбранными биомаркерами, фармакодинамическими эффектами и ключевыми показателями безопасности. Другая цель исследования заключается в изучении иммуногенности внутривенно вводимых полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  в виде монотерапии и в комбинации с ниволумабом. Другая цель исследования заключается в изучении фармакокинетических свойств и иммуногенности ниволумаба в комбинации с полипептидами ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая цель исследования заключается в оценке интервала QT с потенциальной коррекцией по фармакокинетике-концентрации и связанного с дозой эффекта полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая цель исследования заключается в оценке фармакокинетических свойств метаболитов полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая цель исследования заключается в оценке соразмерности доз полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ .

**[00243]** Клинические конечные точки исследования включают определение частоты возникновения неблагоприятных событий, серьезных неблагоприятных событий, неблагоприятных событий, соответствующих критериям ограничивающей дозу токсичности, неблагоприятных событий, приводящих к прекращению лечения и смерти; определенной протоколом максимальной переносимой дозы или максимальной введенной дозы, ассоциированной с монотерапией или комбинированной терапией полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5. Другая клиническая конечная точка исследования включает измерение фармакокинетических параметров полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другие клинические конечные точки включают определение частоты объективных ответов и продолжительности ответа, ассоциированных с монотерапией или комбинированной терапией. Еще одни клинические конечные точки включают определение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования или выживаемости без прогрессирования, ассоциированной с монотерапией или комбинированной терапией. Следующие клинические конечные точки включают оценивание изменений опухолевых и периферических биомаркеров между исходными образцами и образцами после лечения при монотерапии и комбинированной терапии. Дополнительные клинические конечные точки включают оценивание показателей

ассоциации, полученных в результате анализа ответа на воздействие полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , с выбранными показателями эффективности, биомаркера или безопасности. Другая клиническая конечная точка включает определение частоты возникновения ADA к полипептиду ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая клиническая конечная точка включает определение суммарных показателей Strough ниволумаба и частоты возникновения ADA к ниволумабу. Другая клиническая конечная точка включает суммарные показатели изменений интервала QT, скорректированного по исходному уровню в зависимости от дозы, и показатели ассоциации изменений интервала QT, скорректированного по фармакокинетическому воздействию полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая клиническая конечная точка включает определение суммарных показателей фармакокинетических параметров метаболитов полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая клиническая конечная точка включает определение суммарных показателей фармакокинетических параметров, оцененных с использованием степенной модели.

#### 15 **План исследования**

**[00244]** Исследование включает скрининговый период продолжительностью до 28 дней и начинается с момента подписания участником основной формы информированного согласия (ICF). Для включения в исследование участники должны иметь поражение, которое может быть подвергнуто биопсии с приемлемым, по мнению исследователя, клиническим риском. В период скрининга участники предоставляют свежий биоптат, который оценивается центральной лабораторией на предмет наличия подлежащей и поддающейся оценке опухолевой ткани.

**[00245]** За скрининговым периодом следует период лечения. Период лечения включает режим введения дозы в рамках монотерапии или комбинированной терапии с использованием полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5. Режим введения дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  предусматривает Q3W или Q2W.

**[00246]** В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q3W участники получают лечение в течение максимум 105 недель (независимо от отсрочки лечения), что включает до 35 циклов лечения (продолжительность каждого цикла составляет 3 недели).

**[00247]** Визиты исследования в части 1A (повышение дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в рамках монотерапии) проводят каждую неделю в течение первых 9 недель после первой дозы исследуемого лечения. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ

ID: 1-5, вводят IV каждые 3 недели (Q3W). Инфузии полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  (от 60 до 90 минут в зависимости от уровней дозы) включали 60-минутный период наблюдения после всех инфузий в цикле 1 для каждого участника.

5 **[00248]** В части 1B (определение диапазона дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в комбинации с ниволумабом) ниволумаб вводят IV Q3W и осуществляют инфузию в течение 30 минут. Сначала дают ниволумаб, затем следует 30-минутный период наблюдения. Инфузии полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  включают 60-минутный период наблюдения после всех инфузий в цикле 1 для каждого участника.

10 **[00249]** В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q2W участники получают лечение в течение максимум 104 недель (независимо от отсрочки лечения), что включает до 26 циклов лечения (продолжительность каждого цикла составляет 4 недели). При комбинированной терапии полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят вместе с ниволумабом, 480 мг, вводимым IV Q4W. Частота визуализации составляет Q8W (каждые 2 цикла), а время/частоту других визитов/процедур исследования корректируют  
15 соответствующим образом.

#### **Исследуемая популяция**

**[00250]** В исследование подлежат включению участники с гистологически или цитологически подтвержденной локально распространенной нерезектабельной, метастатической или рецидивирующей выбранной солидной опухолью. Допустимые типы  
20 опухоли включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), уротелиальную карциному (UC), плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточную карциному (HCC), микросателлитно-стабильную колоректальную карциному (MSS CRC) и аденокарциному протоков поджелудочной железы (PDAC).

**[00251]** В исследование подлежат включению участники,  
25 устойчивые/невосприимчивые к существующим стандартным видам терапии, которые, как известно, обеспечивают клинический эффект, или не переносящие их. Кроме того, участники с NSCLC, SCCHN, HCC или UC должны быть устойчивы или невосприимчивы к иммунотерапии на основе антитела к PD-L1.

**[00252]** Допускаются участники с контролируемыми метастазами в головной мозг.  
30 Контролируемые метастазы в головной мозг определяют по отсутствию рентгенографического прогрессирования в течение по меньшей мере 4 недель после лучевого и/или хирургического лечения (или 4 недель наблюдения, если вмешательство не является клинически показанным), отсутствию приема стероидов в течение по меньшей

мере 2 недель до первой дозы исследуемого лечения, а также отсутствию новых или прогрессирующих неврологических признаков и симптомов.

**[00253]** Могут быть исключены участники, у которых в анамнезе или в настоящее время имеется неконтролируемое или серьезное сердечно-сосудистое заболевание, включая без ограничения аневризму аорты, кальцинированную/дегенеративную митральную или аортальную вальвулопатию, клинически значимые виды аритмии или миокардит. Также могут быть исключены участники с заболеванием соединительной ткани, таким как синдром Марфана, Элерса-Данлоса или Лойса-Дитца. Также могут быть исключены участники, которым по медицинским показаниям требуется хронический прием антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств (кроме низкодозированного аспирина).

#### **Исследуемое вмешательство**

**[00254]** Исследуемое вмешательство определяют как любое(-ые) исследовательское(-ие) вмешательство(-а), представленный(-ые) на рынке продукт(-ы), плацебо или медицинское устройство, предназначенное для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования.

**[00255]** *Исследуемые вмешательства - повышение дозы в рамках монотерапии.* Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  составляют в виде раствора в одноразовом флаконе. Величина единичной дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в составе составляет 80 мг (8 мг/мл). Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят при уровнях дозировки 400 мг, 800 мг, 1600 мг и необязательно при уровне промежуточной дозировки, таком как 1200 мг. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят согласно схеме цикла введения дозы либо Q3W, либо Q2W. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят путем IV инфузии. Продолжительность IV инфузий составляет 60-90 минут (в зависимости от уровней дозы) и включает 60-минутный период наблюдения после проведения инфузии в цикле 1 для каждого участника. Дозы вводят в течение трех дней от запланированного дня. Например, в циклах введения дозы Q3W участники могут получать дозу не менее чем через 19 дней после предыдущей дозы.

**[00256]** *Исследуемые вмешательства - комбинированное лечение ниволумабом.* Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  составляют в виде раствора в одноразовом флаконе. Величина единичной дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в составе составляет 80 мг (8 мг/мл). Ниволумаб

составляют в виде раствора в одноразовом флаконе. Величина единичной дозы ниволумаба составляет 100 мг (10 мг/мл). Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят при уровнях дозировки 400 мг, 800 мг, 1600 мг и необязательно при уровне промежуточной дозировки, таком как 1200 мг. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводят согласно схеме цикла введения дозы либо Q3W, либо Q2W. В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q3W вводят 360 мг ниволумаба согласно схеме цикла введения дозы Q3W. В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q2W вводят 480 мг ниволумаба согласно схеме цикла введения дозы Q4W. И полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , и ниволумаб вводят путем IV инфузии. За 30-минутной инфузией ниволумаба следует 30-минутный период наблюдения, а затем 60-90-минутная инфузия полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  (в зависимости от уровней дозы) и 60-минутный период наблюдения после всех инфузий в цикле 1 для каждого участника. Дозы вводят в течение трех дней от запланированного дня.

**[00257]** *Отсрочка или прекращение введения дозы.* Критерии отсрочки введения дозы применяются при всех связанных с лекарственным средством АЕ. Участники прекращают лечение всеми исследуемыми вмешательствами, если испытывают следующие явления: потенциальные ограничивающие дозу токсические эффекты (DLT), до тех пор, пока не будет определена соотнесенность DLT, выборочные АЕ и лабораторные аномалии. С целью принятия решений об уровне дозы DLT будут определять на основе частоты возникновения, интенсивности и продолжительности АЕ, за исключением токсических эффектов, явно связанных с прогрессированием заболевания или сопутствующим заболеванием. Участники могут возобновить лечение исследуемым(-ыми) вмешательством(-ами), если, например, они завершили проведения контроля АЕ (например, сократили дозу кортикостероидов) или принимают  $\leq 10$  мг преднизона или его эквивалента.

#### **Оценки исследования**

**[00258]** *Оценки эффективности.* Оценки эффективности для противоопухолевой активности полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5, отдельно и в комбинации с ниволумабом основаны на измерениях опухоли с использованием RECIST v1.1. В период скрининга получают скрининговые изображения. Изображения в ходе исследования получают с даты получения первой дозы до момента выхода участника из исследования. Визуализация может продолжаться в период наблюдения после исследования. Любая

визуализация может продемонстрировать ответ или прогрессирование опухоли. Для оценок опухоли выполняют СТ с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, таза и всех других известных и/или предполагаемых участков

заболевания. Для участников с SCCHN также проводят СТ или MRI шеи. Если участнику 5 противопоказано проведение СТ с внутривенным контрастированием, то выполняют бесконтрастную СТ грудной клетки и MRI с контрастным усилением шеи (для участников с SCCHN), брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков заболевания. Если участнику противопоказано проведение и MRI, и СТ с внутривенными контрастированиями, то выполняют бесконтрастную СТ грудной клетки и бесконтрастную 10 MRI шеи (для участников с SCCHN), брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков заболевания. Если участнику противопоказано проведение MRI (например, несовместимый кардиостимулятор), а также противопоказано проведение СТ с внутривенным контрастированием, то приемлемой является бесконтрастная СТ шеи (для участников с SCCHN), грудной клетки, брюшной полости, таза 15 и других известных/предполагаемых участков заболевания. Если с помощью участка визуализации можно документально подтвердить, что СТ, выполненная как часть PET-СТ, по качеству диагностики идентична диагностической СТ (с IV и пероральным контрастированием), то СТ как часть PET-СТ может быть использована для измерений по RECIST v1.1.

20 **[00259]** *Неблагоприятные события.* Неблагоприятные события, о которых сообщает участник, например, те, которые считаются связанными с исследуемым вмешательством или исследованием, документируют. Оценивают и анализируют возникновение, частоту и причину неблагоприятных событий.

**[00260]** *Фармакокинетика.* Образцы сыворотки крови для оценок PK и 25 иммуногенности полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющих аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5, собирают у всех участников, получающих монотерапию и в комбинации с ниволумабом. Все данные о концентрации сводят в таблицу с использованием сводной статистики. Эти данные также могут быть объединены для популяционных анализов PK, PK/PD, а также анализа 30 зависимости ответа от воздействия (ER). Оцениваемые параметры PK включают без ограничения максимальную наблюдаемую концентрацию (C<sub>max</sub>) в сыворотке крови, время достижения максимальной наблюдаемой концентрации (T<sub>max</sub>) в сыворотке крови, площадь под кривой (AUC) зависимости концентрации от времени в сыворотке крови от нулевого времени, экстраполированную на время последней определяемой концентрации,

наблюдаемую остаточную концентрацию в сыворотке крови (Strough), концентрацию в сыворотке крови в конце инфузии (C<sub>eo1</sub>), площадь под кривой зависимости концентрации от времени за 1 интервал введения дозы (AUC(TAU)), площадь под зависимости концентрации от времени от нулевого времени, экстраполированную на бесконечное время (AUC(INF)).

5 [00261] *Оценки иммуногенности.* Антитела к полипептидам ловушки лиганда TGF-β, имеющие аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5, и антитела к ниволумабу (в соответствующих случаях) оценивают в образцах сыворотки крови, собранных у участников. Выявление и характеристику антител к полипептидам ловушки лиганда TGF-β или к ниволумабу выполняют с использованием валидированного(-ых) способа(-ов). Образцы, собранные для выявления антител к полипептидам ловушки лиганда TGF-β или к ниволумабу, также оценивают на предмет концентрации полипептидов ловушки лиганда TGF-β или ниволумаба в сыворотке крови, что позволяет интерпретировать данные по антителам. Антитела могут быть дополнительно охарактеризованы и/или оценены на предмет их способности нейтрализовать активность полипептидов ловушки лиганда TGF-β или ниволумаба.

10 [00262] *Биомаркеры.* В данном исследовании образцы периферической крови и опухолевой ткани собирают на исходном уровне, во время лечения и при прогрессировании заболевания (необязательно) для идентификации PD маркеров, ассоциированных с ответом на полипептиды ловушки лиганда TGF-β, имеющие аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID: 1-5, и ниволумаб (в соответствующих случаях). Биомаркеры, подлежащие оцениванию, включают без ограничения профиль экспрессии генов индуцируемого TGF-β эпителиально-мезенхимального перехода/ассоциированных с раком фибробластов (EMT/CAF) и сигнатур интерферона гамма (IFNγ), положительные по кластеру дифференцировки 8 (CD8) инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), T-/NK-клетки, эффект в отношении путей передачи сигнала TGF-β, цитокиновый профиль в опухолях и/или на периферии, а также профиль пептида и/или белка (например, коллагена) в тканях. Оценивают дополнительные биомаркеры, включая без ограничения циркулирующую микрорибонуклеиновую кислоту, 25 циркулирующую дезоксирибонуклеиновую кислоту (ctDNA) и полное секвенирование экзона, которые связаны с механизмом действия и ассоциацией с ответом на монотерапию и комбинированную терапию с ниволумабом.

## 5.2 Пример 2

30 [00263] Часть А

**[00264]** *Краткое описание.* В данном исследовании показано, что полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющие аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, специфически нейтрализовали TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 с эффективностью в прикомолярном масштабе.

5 **[00265]** *Способы и материалы.* Ингибирование TGF- $\beta$  контролировали с использованием функционального анализа высвобождения IL-11 из клеток A549 (набор Quantikine для иммунологического анализа ELISA IL-11 человека от R&D Systems, № по каталогу D1100). Через определенный период времени (24 часа) после посева клеток клетки A549 обрабатывали фиксированной концентрацией TGF- $\beta$  (20 пМ) в отсутствие или в  
10 присутствии серийных разведений полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющих аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3. Собирали супернатанты клеток и проводили анализ на предмет IL-11 с помощью ELISA.

**[00266]** *Результаты.* Относительное высвобождение IL-11 после стимуляции TGF- $\beta$  в зависимости от концентрации ловушки TGF- $\beta$  показано на фиг. 1. По этим данным  
15 определили, что значения IC50 составляют ~3 пМ для TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 при минимальном ингибировании TGF- $\beta$ 2 (~10 нМ). Соответственно, полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющие аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, более чем в 1500 раз сильнее нейтрализуют TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3, чем TGF- $\beta$ 2.

**[00267]** Часть В

20 **[00268]** *Краткое описание.* В данном исследовании показано, что полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющие аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, хорошо переносились отличными от человека приматами.

**[00269]** *Способы и материалы.* Оценивали безопасность введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:  
25 3, для отличных от человека приматов в течение одного или шести месяцев. Токсикологию при введении в течение одного месяца оценивали путем внутривенного введения либо полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , либо среды-носителя в дозах до 30 мг/кг в дни 1, 15 и 29. Токсикологию при введении в течение шести месяцев оценивали путем подкожного введения либо полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , либо среды-носителя в дозах до 25  
30 мг/кг в дни по схеме Q1W в течение шести месяцев. Данные схемы введения дозы показаны на фиг. 2.

**[00270]** *Результаты.* В токсикологических исследованиях GLP на отличных от человека приматах при одно- и шестимесячном повторном введении дозы не отмечали

никаких связанных с этим побочных эффектов. Уровень, при котором не наблюдали побочных эффектов (NOAEL), представлял собой самую высокую тестируемую дозу.

**[00271] Часть С**

5 **[00272] Краткое описание.** В данном исследовании показано, что полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3, достигал пролонгированного системного воздействия и демонстрировал взаимодействие с периферической мишенью в течение всего периода введения дозы у отличных от человека приматов.

10 **[00273] Способы и материалы.** Одну дозу полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющих аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, вводили внутривенно при 15 мг/кг яванским макакам. Сыворотку крови собирали в моменты времени после введения дозы, показанные на фиг. 4B. Для определения секвестрации всего TGF- $\beta$ 1, содержащегося в сыворотке крови яванского макака (высвобождается при кислотной активации), после внутривенного введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ ,  
15 использовали ELISA TGF- $\beta$ 1 (R&D systems). Диаграмма анализа TGF- $\beta$ 1 ELISA представлена на фиг. 3.

**[00274] Результаты.** Фармакокинетический профиль полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  представлен на фиг. 4A. На фиг. 4B представлена секвестрация TGF- $\beta$ 1, содержащегося в сыворотке крови яванского макака (высвобождается при кислотной активации), после внутривенного введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . В данном  
20 исследовании показано, что полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3, достигал пролонгированного системного воздействия и демонстрировал взаимодействие с периферической мишенью в течение всего периода введения дозы у отличных от человека  
25 приматов. Получали дополнительные данные (не показаны), свидетельствующие о том, что полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3, достигал пропорционального дозе воздействия на отличных от человека приматов.

**5.3 Пример 3**

30 **[00275] Краткое описание.** В данном исследовании показано, что полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющие аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, в комбинации с антителом к PD-L1 обеспечивают инфильтрацию CD8<sup>+</sup> Т-клеток в опухолях модели TNBC.

[00276] *Способы и материалы.* Клетки EMT6 ( $1 \times 10^6$ ) ортотопически инъецировали в жировое тело молочной железы самок мышей Balb/c. Размер опухоли для начала обработки составлял в среднем  $100 \text{ мм}^3$  ( $75\text{-}130 \text{ мм}^3$ ) через 7 дней. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  (5 мг/кг) и антитело к PD-L1 (10 мг/кг) вводили в дозе IP дважды в неделю в течение 3 недель. Животных умерщвляли через 14 дней после обработки для проведения гистологического анализа опухолей. Образцы опухолей фиксировали в формалине, заключали в парафин и обрабатывали путем ИHC окрашивания по CD8.

[00277] *Результаты.* На фиг. 5 представлены изображения, ИHC окрашенные по CD8, для образцов от получавших введение/обработанных только PBS (фиг. 5A), только полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$  (фиг. 5B), только антителом к PD-L1 (фиг. 5C) и как полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ , так и антителом к PD-L1 (фиг. 5D). В данном исследовании показано, что полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющие аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, в комбинации с антителом к PD-L1 обеспечивают инфильтрацию CD8+ T-клеток в опухолях модели TNBC.

#### 5.4 Пример 4

[00278] *Краткое описание.* В данном исследовании показано, что полипептиды ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющие аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, сенсibilizировали опухоли к блокаде иммунных контрольных точек в модели рака толстой кишки *in vivo*.

[00279] *Способы и материалы.* Некоторое количество ( $3 \times 10^5$ ) клеток MC-38 инъецировали подкожно в правый бок самок мышей C57BL/6 возрастом 5-6 недель. Когда средний объем опухоли достигал  $50 \text{ мм}^3$  -  $100 \text{ мм}^3$ , мышей рандомизировали и начинали лечение (день 1). Лечение субъектов состояло из введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в дозе 5 мг/кг два раза в неделю и антитела к PD-L1 в дозе 200 мкг три раза в неделю в течение двух недель.

[00280] *Результаты.* На фиг. 6 показан ингибирующий эффект комбинированного лечения полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$  и антителом к PD-L1 на размер опухоли.

#### 5.5 Пример 5

##### Краткое описание протокола. Обзор исследования

[00281] Как описано в примере 1, планировали исследование, в котором полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, вводили в качестве одного средства и в комбинации с ниволумабом участникам с выбранными распространенными солидными опухолями: NSCLC, UC, HCC, MSS CRC и PDAC. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  оценивали у участников с

распространенными/метастатическими NSCLC, UC, SCCHN, HCC, MSS CRC или PDAC, устойчивыми или невосприимчивыми к традиционным видам терапии (включая иммунотерапию на основе  $\alpha$ PD-L1). Исследование состояло из 2 частей: части 1A (повышение дозы монотерапии полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ ) и части 1B (определение диапазона дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в комбинации с ниволумабом). В каждой части полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  оценивали при схеме введения каждые 3 недели (Q3W) (с ниволумабом, Q3W) и схеме введения каждые 2 недели (Q2W) (с ниволумабом, Q4W).

#### Часть 1A. Монотерапия

10 **[00282]** В части исследования повышения дозы в рамках монотерапии (часть 1A) оценивали возрастающие дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3, в последовательных когортах для определения MTD/MAAD.

15 **[00283]** В части 1A оценивали безопасность и переносимость монотерапии полипептидами ловушки лиганда TGF- $\beta$  на основании DLT с использованием схемы TITE-BOIN для принятия решений об повышении дозы, а также общей оценки доступных данных по безопасности, PK и PD. В частности, в части 1A оценивали дозы полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  400 мг, 800 мг и 1600 мг (фиксированные дозы, Q3W или Q2W). Если планируемый уровень дозы был ассоциирован с неприемлемым профилем безопасности, 20 оценивали промежуточный уровень дозы (например, без ограничения 1200 мг).

**[00284]** Участники продолжают лечение до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отзыва согласия, завершения 35 циклов (Q3W) или 26 циклов (схема Q2W, продолжительность цикла 4 недели) лечения (независимо от отсрочек лечения) или окончания исследования.

#### 25 Часть 1B. Комбинированная терапия

**[00285]** В части 1B оценивали безопасность и переносимость в диапазоне доз полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность, выбранную из ID NO: 3, в комбинации с ниволумабом. Лечение в части 1B начинали в шахматном порядке по сравнению с частью 1A и оценивали 2 дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , которые проверили на безопасность в части 1A. В частности, в части 1B 30 оценивали дозы полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  400 мг, 800 мг и 1600 мг (фиксированные дозы, Q3W или Q2W). Ни в одном случае доза полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , вводимого в комбинации с ниволумабом в части 1B, не превышала максимальную дозу, которую определили как переносимую в части 1A. В части 1B дозу

полипептида ловушки лигандов TGF- $\beta$  повышали, в то время как доза ниволумаба была фиксированной и составляла 360 мг Q3W в случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q3W и 480 мг Q4W в случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q2W. Однако, если планируемый уровень дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  был ассоциирован с неприемлемым профилем безопасности, то оценивали промежуточный уровень дозы (например, без ограничения 1200 мг), но доза ниволумаба оставалась прежней.

#### **Цели и конечные точки**

**[00286]** Одной целью исследования являлась оценка безопасности и переносимости полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющих аминокислотную последовательность под ID NO: 3, в виде монотерапии и комбинированной терапии с ниволумабом у участников с распространенными солидными опухолями. Другая цель исследования заключалась в оценке фармакокинетических свойств внутривенно доставленного полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в виде монотерапии и в комбинации с ниволумабом. Другая цель данного исследования заключалась в оценке предварительной противораковой активности указанной монотерапии и комбинированной терапии по RECIST v1.1. Другая цель данного исследования заключается в оценке предварительной противораковой активности монотерапии и комбинированной терапии в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Другой целью исследования была оценка эффектов полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  в виде монотерапии или в комбинации с ниволумабом на TGF- $\beta$  и другую связанную с ним передачу сигнала и на сигнатуры в опухолевых и периферических образцах. Другой целью исследования являлось изучение потенциальных взаимосвязей между воздействиями полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , противоопухолевой активностью, выбранными биомаркерами, фармакодинамическими эффектами и ключевыми показателями безопасности. Другая цель исследования заключалась в изучении иммуногенности внутривенно вводимых полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$  в виде монотерапии и в комбинации с ниволумабом. Другая цель исследования заключалась в изучении фармакокинетических свойств и иммуногенности ниволумаба в комбинации с полипептидами ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая цель исследования заключалась в оценке интервала QT с потенциальной коррекцией по фармакокинетике-концентрации и связанного с дозой эффекта полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая цель исследования заключалась в оценке фармакокинетических свойств метаболитов полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая цель исследования заключалась в оценке соразмерности доз полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ .

**[00287]** Клинические конечные точки исследования включали определение частоты возникновения неблагоприятных событий, серьезных неблагоприятных событий, неблагоприятных событий, соответствующих критериям ограничивающей дозу токсичности, неблагоприятных событий, приводящих к прекращению лечения и смерти; 5 определенной протоколом максимальной переносимой дозы или максимальной введенной дозы, ассоциированной с монотерапией или комбинированной терапией полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющим аминокислотную последовательность под SEQ ID No: 3. Другая клиническая конечная точка исследования включала измерение фармакокинетических параметров полипептидов ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другие 10 клинические конечные точки включали определение частоты объективных ответов и продолжительности ответа, ассоциированных с монотерапией или комбинированной терапией. Еще одни клинические конечные точки включали определение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования или выживаемости без прогрессирования, ассоциированной с монотерапией или комбинированной терапией. 15 Следующие клинические конечные точки включали оценивание изменений опухолевых и периферических биомаркеров между исходными образцами и образцами после лечения при монотерапии и комбинированной терапии. Дополнительные клинические конечные точки включали оценивание показателей ассоциации, полученных в результате анализа ответа на воздействие полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , с выбранными показателями 20 эффективности, биомаркера или безопасности. Другая клиническая конечная точка включала определение частоты возникновения ADA к полипептиду ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая клиническая конечная точка включала определение суммарных показателей Strough ниволумаба и частоты возникновения ADA к ниволумабу. Другая клиническая конечная точка включала суммарные показатели изменений интервала QT, 25 скорректированного по исходному уровню в зависимости от дозы, и показатели ассоциации изменений интервала QT, скорректированного по фармакокинетическому воздействию полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая клиническая конечная точка включала определение суммарных показателей фармакокинетических параметров метаболитов полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ . Другая клиническая конечная точка включала 30 определение суммарных показателей фармакокинетических параметров, оцененных с использованием степенной модели.

#### **План исследования**

**[00288]** Исследование включало скрининговый период продолжительностью до 28 дней и начиналось с момента подписания участником основной ICF. Подлежащие

включению в исследование участники имели поражение, которое подвергали биопсии с приемлемым, по мнению исследователя, клиническим риском. В период скрининга участники предоставляли свежий биоптат, который оценивался центральной лабораторией на предмет наличия подлежащей и поддающейся оценке опухолевой ткани.

- 5 **[00289]** За скрининговым периодом следовал период лечения. Период лечения включал режим введения дозы в рамках монотерапии или комбинированной терапии полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющим аминокислотную последовательность под ID NO: 3. Режим введения дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  предусматривал Q3W или Q2W.
- 10 **[00290]** В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q3W участники получали лечение в течение максимум 105 недель (независимо от отсрочки лечения), что включало до 35 циклов лечения (продолжительность каждого цикла составляла 3 недели). **[00291]** Визиты исследования в части 1A (повышение дозы в рамках монотерапии полипептидом ловушки лиганда TGF- $\beta$ ) проводили каждую неделю в течение первых 9  
15 недель после первой дозы исследуемого лечения. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, вводили IV каждые 3 недели (Q3W). Инфузии полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  (от 60 до 90 минут в зависимости от уровней дозы) включали 60-минутный период наблюдения после всех инфузий в цикле 1 для каждого участника.
- 20 **[00292]** В части 1B (определение диапазона дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в комбинации с ниволумабом) ниволумаб вводили IV Q3W и осуществляли инфузию в течение 30 минут. Сначала давали ниволумаб, затем следовал 30-минутный период наблюдения. Инфузии полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  включали 60-минутный период наблюдения после всех инфузий в цикле 1 для каждого участника.
- 25 **[00293]** В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q2W участники получали лечение в течение максимум 104 недель (независимо от отсрочки лечения), что включало до 26 циклов лечения (продолжительность каждого цикла составляла 4 недели). При комбинированной терапии полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводили вместе с ниволумабом 480 мг, вводимым IV Q4W. Частота визуализации составляла Q8W (каждые  
30 2 цикла), а время/частоту других визитов/процедур исследования корректировали соответствующим образом.

#### **Исследуемая популяция**

**[00294]** В исследование подлежали включению участники с гистологически или цитологически подтвержденной локально распространенной нерезектабельной,

метастатической или рецидивирующей выбранной солидной опухолью. Допустимые типы опухоли включали NSCLC, UC, SCCHN, HCC, MSS CRC и PDAC.

**[00295]** В исследование подлежали включению участники, устойчивые/невосприимчивые к существующим стандартным видам терапии, которые, как известно, обеспечивают клинический эффект, или не переносящие их. Кроме того, участники с NSCLC, SCCHN, HCC или UC должны были быть устойчивы или невосприимчивы к иммунотерапии на основе антитела к PD-L1.

**[00296]** Допускались участники с контролируемыми метастазами в головной мозг. Контролируемые метастазы в головной мозг определяли по отсутствию рентгенографического прогрессирования в течение по меньшей мере 4 недель после лучевого и/или хирургического лечения (или 4 недель наблюдения, если вмешательство не является клинически показанным), отсутствию приема стероидов в течение по меньшей мере 2 недель до первой дозы исследуемого лечения, а также отсутствию новых или прогрессирующих неврологических признаков и симптомов.

**[00297]** Могли быть исключены участники, у которых в анамнезе или на тот момент имелось неконтролируемое или серьезное сердечно-сосудистое заболевание, включая без ограничения аневризму аорты, кальцинированную/дегенеративную митральную или аортальную вальвулопатию, клинически значимые виды аритмии или миокардит. Также могли быть исключены участники с заболеванием соединительной ткани, таким как синдром Марфана, Элерса-Данлоса или Лойса-Дитца. Также могли быть исключены участники, которым по медицинским показаниям требовался хронический прием антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств (кроме низкодозированного аспирина).

#### **Исследуемое вмешательство**

**[00298]** Исследуемое вмешательство определяли как любое(-ые) исследовательское(-ие) вмешательство(-а), представленный(-ые) на рынке продукт(-ы), плацебо или медицинское устройство, предназначенное для введения участнику исследования в соответствии с протоколом исследования.

**[00299]** *Исследуемые вмешательства - повышение дозы в рамках монотерапии.* Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, вводили участнику. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  составляли в виде раствора в одноразовом флаконе. Величина единичной дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в составе составляла 80 мг (8 мг/мл). Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводили при уровнях дозировки 400 мг, 800 мг, 1600 мг и необязательно при уровне промежуточной дозировки, таком как 1200 мг. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводили согласно схеме

цикла введения дозы либо Q3W, либо Q2W. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводили путем IV инфузии. Продолжительность IV инфузий составляла 60-90 минут (в зависимости от уровней дозы) и включала 60-минутный период наблюдения после проведения инфузии в цикле 1 для каждого участника. Дозы вводили в течение трех дней от запланированного дня. Например, в циклах введения дозы Q3W участники могли получать дозу не менее чем

5 через 19 дней после предыдущей дозы.

**[00300]** *Исследуемые вмешательства - комбинированное лечение ниволумабом.*

Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, вводили участнику. Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  составляли в виде

10 раствора в одноразовом флаконе. Величина единичной дозы полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  в составе составляла 80 мг (8 мг/мл). Ниволумаб составляли в виде раствора в одноразовом флаконе. Величина единичной дозы ниволумаба составляла 100 мг (10 мг/мл). Полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводили при уровнях дозировки 400 мг, 800 мг, 1600 мг и необязательно при уровне промежуточной дозировки, таком как 1200 мг. Полипептид

15 ловушки лиганда TGF- $\beta$  вводили согласно схеме цикла введения дозы либо Q3W, либо Q2W. В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q3W вводили 360 мг ниволумаба согласно схеме цикла введения дозы Q3W. В случае введения полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  Q2W вводили 480 мг ниволумаба согласно схеме цикла введения дозы Q4W. И полипептид ловушки лиганда TGF- $\beta$ , и ниволумаб вводили путем IV инфузии.

20 За 30-минутной инфузией ниволумаба следовал 30-минутный период наблюдения, а затем 60-90-минутная инфузия полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$  (в зависимости от уровней дозы) и 60-минутный период наблюдения после всех инфузий в цикле 1 для каждого участника. Дозы вводили в течение трех дней от запланированного дня.

**[00301]** *Отсрочка или прекращение введения дозы.* Критерии отсрочки введения дозы

25 применяли при всех связанных с лекарственным средством АЕ. Участники прекращали лечение всеми исследуемыми вмешательствами, если испытывали следующие явления: DLT, до тех пор, пока не определяли соотнесенность DLT, выборочные АЕ и лабораторные аномалии. Для целей принятия решений об уровне дозы DLT определяли на основе частоты возникновения, интенсивности и продолжительности АЕ, за исключением токсических

30 эффектов, явно связанных с прогрессированием заболевания или сопутствующим заболеванием. Участники возобновляли лечение исследуемым(-ыми) вмешательством(-ами), если, например, они завершили проведения контроля АЕ (например, сократили дозу кортикостероидов) или принимали  $\leq 10$  мг преднизона или его эквивалента.

### **Оценки исследования**

- [00302]** *Оценки эффективности.* Оценки эффективности для противоопухолевой активности полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность под ID NO: 3, отдельно и в комбинации с ниволумабом были основаны на измерениях опухоли с использованием RECIST v1.1. В период скрининга получали скрининговые изображения. Изображения в ходе исследования получали с даты получения первой дозы до момента выхода участника из исследования. Визуализация продолжалась в период наблюдения после исследования. Любая визуализация демонстрировала ответ или прогрессирование опухоли. Для оценок опухоли выполняли СТ с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, таза и всех других известных и/или предполагаемых участков
- заболевания. Для участников с SCCHN также проводили СТ или MRI шеи. Если участнику было противопоказано проведение СТ с внутривенным контрастированием, то выполняли бесконтрастную СТ грудной клетки и MRI с контрастным усилением шеи (для участников с SCCHN), брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков
- заболевания. Если участнику было противопоказано проведение и MRI, и СТ с внутривенными контрастированиями, то выполняли бесконтрастную СТ грудной клетки и бесконтрастную MRI шеи (для участников с SCCHN), брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков заболевания. Если участнику было противопоказано проведение MRI (например, несовместимый кардиостимулятор), а также противопоказано проведение СТ с внутривенным контрастированием, то приемлемой являлась бесконтрастная СТ шеи (для участников с SCCHN), грудной клетки, брюшной полости, таза и других известных/предполагаемых участков заболевания. Если с помощью участка визуализации можно документально подтвердить, что СТ, выполненная как часть ПЕТ-СТ, по качеству диагностики была идентична диагностической СТ (с IV и пероральным контрастированием), то СТ как часть ПЕТ-СТ использовали для измерений по RECIST v1.1.
- [00303]** *Неблагоприятные события.* Неблагоприятные события, о которых сообщал участник, например, те, которые считались связанными с исследуемым вмешательством или исследованием, документировали. Оценивали и анализировали возникновение, частоту и причину неблагоприятных событий.
- [00304]** *Фармакокинетика.* Образцы сыворотки крови для оценок РК и иммуногенности полипептида ловушки лиганда TGF- $\beta$ , имеющего аминокислотную последовательность под ID NO: 3, собирали у всех участников, получающих монотерапию и комбинацию с ниволумабом. Все данные о концентрации сводили в таблицу с использованием сводной статистики. Эти данные также объединяли для популяционных

анализов PK, PK/PD и ER. Оцениваемые PK параметры включали без ограничения C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, C<sub>trough</sub>, C<sub>eo1</sub>, AUC(TAU), AUC(INF).

**[00305]** *Оценки иммуногенности.* Антитела к полипептиду ловушки лиганда TGF-β под SEQ ID NO: 3, и к ниволумабу (в соответствующих случаях) оценивали в образцах сыворотки крови, собранных у участников. Выявление и характеристику антител к полипептидам ловушки лиганда TGF-β или к ниволумабу выполняли с использованием валидированного(-ых) способа(-ов). Образцы, собранные для выявления антител к полипептиду ловушки лиганда TGF-β или к ниволумабу, также оценивали на предмет концентрации полипептида ловушки лиганда TGF-β или ниволумаба в сыворотке крови, что позволяло интерпретировать данные по антителам. Антитела дополнительно характеризовали и/или оценивали на предмет их способности нейтрализовать активность полипептида ловушки лиганда TGF-β или ниволумаба.

**[00306]** *Биомаркеры.* В данном исследовании образцы периферической крови и опухолевой ткани собирали на исходном уровне, во время лечения и при прогрессировании заболевания (необязательно) для идентификации PD маркеров, ассоциированных с ответом на полипептид ловушки лиганда TGF-β, имеющий аминокислотную последовательность под ID NO: 3, и ниволумаб (в соответствующих случаях). Биомаркеры, подлежащие оцениванию, включали без ограничения профиль экспрессии генов EMT/CAF и сигнатур IFN $\gamma$ , CD8 TIL, T-/NK-клетки, эффект в отношении путей передачи сигнала TGF-β, цитокиновый профиль в опухолях и/или на периферии, а также профиль пептида и/или белка (например, коллагена) в тканях. Оценивают дополнительные биомаркеры, включая без ограничения циркулирующую микрорибонуклеиновую кислоту, ctDNA и полное секвенирование экзома, которые связаны с механизмом действия и ассоциацией с ответом на монотерапию и комбинированную терапию с ниволумабом.

## 25 **Результаты**

**[00307]** Во многочисленных экспериментах *in vitro* и доклинических моделях *in vivo*, описанных выше, описанную в данном документе ловушку лиганда TGFβ (SEQ ID NO: 3), наблюдали как связывающую лиганд 1 TGFβ и лиганд 3 TGFβ с низкой аффинностью в отношении лиганда 2 TGFβ и подавляющую рост опухоли *in vivo*. В некоторых экспериментах было показано, что противоопухолевая активность ловушки лиганда TGFβ в комбинации с антителом к PD-L1 выше, чем при использовании каждого из средств по отдельности. Настоящее клиническое испытание является впервые проведенным на человеке анализом, в котором изучают оптимизированные дозы, режим/схему и фармакодинамический (PD) профиль монотерапевтического лечения ловушкой лиганда TGFβ под SEQ ID NO: 3 и

комбинированного лечения ниволумабом для лечения рака. По состоянию на 14.06.2022 г. заявитель начал набор пациентов в вышеописанное клиническое испытание. Был проведен сбор образцов и данных (например, по эффективности, безопасности, PD и PK).

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает проведение лечения ниволумабом и лечения полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5; при этом
- 5
- (i) лечение ниволумабом включает введение приблизительно 360-480 мг ниволумаба субъекту в приблизительно день 1 цикла введения дозы и
- (ii) лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение дозы, составляющей приблизительно 400-1600 мг полипептида, субъекту в приблизительно день 1 цикла введения дозы.
- 10
2. Способ по п. 1, где лечение ниволумабом включает введение приблизительно 360 мг ниволумаба субъекту.
- 15
3. Способ по п. 1 или п. 2, где лечение ниволумабом включает введение ниволумаба субъекту один раз за цикл введения дозы.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение полипептида субъекту один раз за цикл введения дозы.
- 20
5. Способ по любому из пп. 1-4, где цикл введения дозы начинается в день 1 и заканчивается в день 21.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 10 до приблизительно 20 раз.
7. Способ по любому из пп. 1-5, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 15 до приблизительно 25 раз.
- 25
8. Способ по любому из пп. 1-5, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 20 до приблизительно 30 раз.
9. Способ по любому из пп. 1-5, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 25 до приблизительно 35 раз.
- 30
10. Способ по любому из пп. 1-5, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 30 до приблизительно 40 раз.
11. Способ по любому из пп. 1-5, где цикл введения дозы повторяют приблизительно 35 раз.

12. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает проведение лечения ниволумабом и лечения полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5; при этом

5 (i) лечение ниволумабом включает введение приблизительно 360-480 мг ниволумаба субъекту в приблизительно день 1 цикла введения дозы и

(ii) лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение дозы, составляющей приблизительно 400-1600 мг полипептида, субъекту в приблизительно день 10 1 цикла введения дозы и дозы, составляющей приблизительно 400-1600 мг полипептида, в приблизительно день 15 цикла введения дозы.

13. Способ по п. 12, где доза полипептида, которую вводят в приблизительно день 1, и доза полипептида, которую вводят в приблизительно день 15, являются одинаковыми.

15 14. Способ по п. 12 или п. 13, где лечение ниволумабом включает введение приблизительно 480 мг ниволумаба субъекту.

15. Способ по любому из пп. 12-14, где лечение ниволумабом состоит из введения ниволумаба субъекту один раз за цикл введения дозы.

20 16. Способ по любому из пп. 12-15, где лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, состоит из введения полипептида субъекту дважды за цикл введения дозы.

17. Способ по любому из пп. 12-16, где цикл введения дозы начинается в день 1 и заканчивается в день 28.

25 18. Способ по любому из пп. 12-17, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 10 до приблизительно 20 раз.

19. Способ по любому из пп. 12-17, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 15 до приблизительно 25 раз.

20. Способ по любому из пп. 12-17, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 20 до приблизительно 30 раз.

30 21. Способ по любому из пп. 12-17, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 25 до приблизительно 35 раз.

22. Способ по любому из пп. 12-17, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 30 до приблизительно 40 раз.

23. Способ по любому из пп. 12-17, где цикл введения дозы повторяют приблизительно 26 раз.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 400 мг.

25. Способ по любому из пп. 1-23, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 800 мг.

26. Способ по любому из пп. 1-23, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1200 мг.

27. Способ по любому из пп. 1-23, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1600 мг.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где ниволумаб присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

30. Способ по любому из пп. 1-29, где ниволумаб и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляют вместе в одной фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 1.

32. Способ по любому из пп. 1-30, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 2.

33. Способ по любому из пп. 1-30, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 3.

34. Способ по любому из пп. 1-30, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 4.

35. Способ по любому из пп. 1-30, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 5.

36. Способ по любому из пп. 1-35, где рак включает распространенную солидную опухоль.

5 37. Способ по любому из пп. 1-36, где рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), уротелиальной карциномы (UC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточной карциномы (HCC), микросателлитно-стабильной колоректальной карциномы (MSS CRC) и аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC).

10 38. Способ по любому из пп. 1-37, где способ приводит к снижению размера опухоли или количества опухолей, ассоциированных с раком.

39. Способ по любому из пп. 1-38, где субъект является устойчивым или невосприимчивым к существующим стандартным видам терапии рака, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или не переносят их.

15 40. Способ по любому из пп. 1-39, где субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии, которая ингибирует передачу сигнала PD-1.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии на основе антитела к PD-(L)1.

20 42. Способ предупреждения или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ловушки лиганда TGF- $\beta$  и ниволумаба.

43. Способ по п. 42, где рак является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии на основе антитела к PD1 или иммунотерапии на основе антитела к PD-L1.

25 44. Способ по п. 43, где иммунотерапия на основе антитела к PD-1 включает антитело к PD-1.

45. Способ по п. 44, где антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

46. Способ по любому из пп. 42-45, где ниволумаб присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

30 47. Способ по любому из пп. 42-46, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  присутствует в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

48. Способ по любому из пп. 42-47, где ниволумаб и ловушку лиганда TGF- $\beta$  составляют вместе в одной фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

49. Способ по любому из пп. 42-38, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность из любой из последовательностей под SEQ ID NO: 1-5.

50. Способ по п. 49, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1.

51. Способ по п. 49, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

52. Способ по п. 49, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

53. Способ по п. 49, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

54. Способ по п. 49, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5.

55. Способ по любому из пп. 42-48, где ловушка лиганда TGF- $\beta$  представляет собой AVID200.

56. Способ по любому из пп. 42-55, где способ включает введение терапевтически эффективного количества ловушки лиганда TGF- $\beta$  субъекту.

57. Способ по п. 56, где терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 400 мг до приблизительно 1600 мг ловушки лиганда TGF- $\beta$  для субъекта.

58. Способ по п. 57, где терапевтически эффективное количество содержит по меньшей мере одну дозу, выбранную из группы, состоящей из приблизительно 400 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 1200 мг и приблизительно 1600 мг.

59. Способ по п. 58, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 400 мг.

60. Способ по п. 58, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 800 мг.

61. Способ по п. 58, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 1200 мг.

62. Способ по п. 58, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 1600 мг.

63. Способ по любому из пп. 42-62, где способ включает введение ловушки лиганда TGF- $\beta$  каждые две недели (Q2W).
64. Способ по любому из пп. 42-62, где способ включает введение ловушки лиганда TGF- $\beta$  каждые три недели (Q3W).
- 5 65. Способ по любому из пп. 42-64, где ловушку лиганда TGF- $\beta$  вводят посредством внутривенной инфузии.
66. Способ по любому из пп. 42-65, где ниволумаб вводят в дозе 360 мг.
67. Способ по любому из пп. 42-65, где ниволумаб вводят в дозе 480 мг.
68. Способ по любому из пп. 42-67, где ниволумаб вводят каждые три недели  
10 Q3W.
69. Способ по любому из пп. 42-67, где ниволумаб вводят каждые четыре недели (Q4W).
70. Способ по любому из пп. 42-69, где ниволумаб вводят посредством внутривенной инфузии.
- 15 71. Способ по любому из пп. 42-70, где рак является рецидивирующим или невосприимчивым.
72. Способ по п. 71, где рак является рецидивирующим или невосприимчивым к химиотерапии, лучевой терапии или иммунотерапии.
73. Способ по п. 72, где рецидивирующий или невосприимчивый рак является  
20 устойчивым к лечению ниволумабом.
74. Способ по любому из пп. 42-73, где рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), уротелиальной карциномы (UC), колоректального рака, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточной карциномы (HCC), рака яичников, рака молочной железы и рака  
25 поджелудочной железы.
75. Способ по любому из пп. 42-74, где способ приводит к снижению размера опухоли или количества опухолей, ассоциированных с раком.
76. Способ по любому из пп. 42-75, где способ приводит к снижению в отношении признака наличия или прогрессирования рака.
- 30 77. Способ по любому из пп. 1-76, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного терапевтического средства.
78. Способ по п. 77, где по меньшей мере одно терапевтическое средство содержит терапевтическое антитело.

79. Способ по любому из пп. 1-78, где рак ассоциирован с высокими уровнями TGF- $\beta$ .

80. Способ по любому из пп. 1-79, где субъект характеризуется

5 (a) повышенными уровнями биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции или

(b) пониженными уровнями биомаркера по сравнению с уровнями биомаркера в эталонной популяции; и

при этом по уровню биомаркера прогнозируют восприимчивость к лечению ниволумабом и/или лечению полипептидом.

10 81. Способ по п. 80, где повышенные уровни биомаркера являются на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% или 500% большими чем уровни биомаркера в эталонной популяции.

82. Способ по п. 80, где повышенные уровни биомаркера равны или на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 100%, 200% 15 или 500% больше чем уровни биомаркера в верхних 10%, верхних 5%, верхних 4%, верхних 3%, верхних 2% или верхнем 1% эталонной популяции.

83. Способ по п. 80, где пониженные уровни биомаркера являются на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% 20 меньшими чем уровни биомаркера в эталонной популяции.

84. Способ по п. 80, где пониженные уровни биомаркера равны или на приблизительно 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 100% 25 меньше чем уровни биомаркера в нижних 10%, нижних 5%, нижних 4%, нижних 3%, нижних 2% или нижнем 1% эталонной популяции.

85. Способ по любому из пп. 80-84, где уровень биомаркера определяют с 25 помощью

(a) определения профиля генной экспрессии для индуцируемого TGF- $\beta$  эпителиально-мезенхимального перехода/ассоциированных с раком фибробластов (EMT/CAF), сигнатур интерферона гамма (IFN $\gamma$ ), положительных по кластеру дифференцировки 8 (CD8) инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и/или T-/NK- 30 клеток;

(b) мониторинга путей передачи сигнала TGF- $\beta$ ;

(c) определения цитокинового профиля в опухолях и/или на периферии;

(d) определения профиля пептидов или белков в ткани;

- (e) определения профиля циркулирующей микрорибонуклеиновой кислоты;
- (f) определения профиля циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ctDNA);
- 5 (g) полного секвенирования экзона и/или
- (h) иммунного окрашивания на биомаркер.
86. Способ по любому из пп. 80-85, где уровень биомаркера представляет собой уровень белка биомаркера.
87. Способ по любому из пп. 80-85, где уровень биомаркера представляет собой
- 10 уровень mRNA биомаркера.
88. Способ по п. 87, где уровень mRNA определяют с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (qRT-PCR).
89. Способ по любому из пп. 80-88, где уровень биомаркера определяют в ткани.
90. Способ по любому из пп. 80-89, где субъектом является человек.
- 15 91. Способ по любому из пп. 80-90, где биомаркер представляет собой коллаген.
92. Способ по любому из пп. 80-90, где биомаркер представляет собой инфильтрирующие опухоль CD8-лимфоциты.
93. Способ по любому из пп. 80-92, где эталонная популяция состоит из 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 200, 250, 300, 400, 500 или 1000 индивидуумов.
- 20 94. Способ по любому из пп. 80-93, где эталонная популяция состоит из здоровых людей.
95. Способ по любому из пп. 80-94, где эталонная популяция состоит из людей того же возраста, массы и/или пола, что и субъект.
96. Способ по любому из пп. 80-95, где эталонная популяция состоит из людей
- 25 без рака.
97. Способ по любому из пп. 1-96, где способ дополнительно включает мониторинг уровня биомаркера у субъекта.
98. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, в дозе приблизительно 400-
- 30 1600 мг.
99. Способ по п. 98, где способ дополнительно включает введение приблизительно 360 мг ниволумаба субъекту Q3W.

100. Способ по п. 98, где способ дополнительно включает введение приблизительно 480 мг ниволумаба субъекту Q4W.

101. Способ по любому из пп. 98-100, где лечение полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, включает введение полипептида субъекту один раз за цикл введения дозы.

102. Способ по любому из пп. 98-101, где цикл введения дозы начинается в день 1 и заканчивается в день 21.

103. Способ по любому из пп. 98-102, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 10 до приблизительно 20 раз.

104. Способ по любому из пп. 98-102, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 15 до приблизительно 25 раз.

105. Способ по любому из пп. 98-102, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 20 до приблизительно 30 раз.

106. Способ по любому из пп. 98-102, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 25 до приблизительно 35 раз.

107. Способ по любому из пп. 98-102, где цикл введения дозы повторяют от приблизительно 30 до приблизительно 40 раз.

108. Способ по любому из пп. 98-102, где цикл введения дозы повторяют приблизительно 35 раз.

109. Способ по любому из пп. 98-108, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 400 мг.

110. Способ по любому из пп. 98-108, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 800 мг.

111. Способ по любому из пп. 98-108, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1200 мг.

112. Способ по любому из пп. 98-108, где доза полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляет приблизительно 1600 мг.

113. Способ по любому из пп. 98-112, где полипептид вводят Q3W.

114. Способ по любому из пп. 98-113, где полипептид вводят Q4W.

115. Способ по любому из пп. 98-114, где ниволумаб и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, составляют вместе в одной фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит вспомогательное вещество.

5 116. Способ по любому из пп. 98-115, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 1.

117. Способ по любому из пп. 98-115, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 2.

10 118. Способ по любому из пп. 98-115, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 3.

119. Способ по любому из пп. 98-115, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 4.

120. Способ по любому из пп. 98-115, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, состоящую из SEQ ID 5.

15 121. Способ по любому из пп. 98-120, где рак включает распространенную солидную опухоль.

122. Способ по любому из пп. 98-121, где рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), уротелиальной карциномы (UC), плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN), гепатоклеточной карциномы (HCC), микросателлитно-стабильной колоректальной карциномы (MSS CRC), почечноклеточной карциномы (RCC) и аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC).

123. Способ по любому из пп. 98-122, где способ приводит к снижению размера опухоли или количества опухолей, ассоциированных с раком.

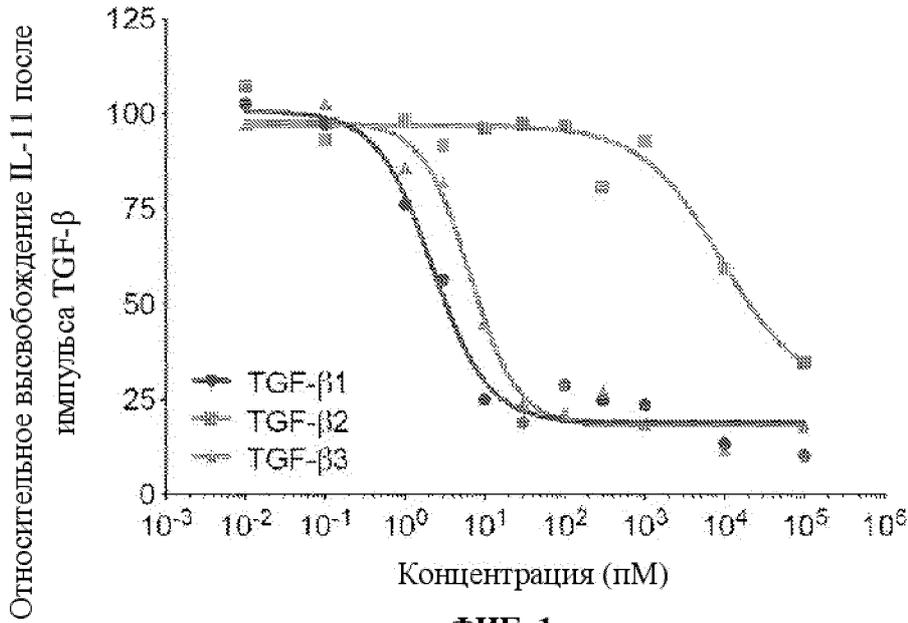
25 124. Способ по любому из пп. 98-123, где субъект является устойчивым или невосприимчивым к существующим стандартным видам терапии рака, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или не переносит их.

125. Способ по любому из пп. 98-124, где субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии, которая ингибирует передачу сигнала PD-1.

30 126. Способ по любому из пп. 98-125, где субъект является устойчивым или невосприимчивым к иммунотерапии на основе антитела к PD-(L)1.

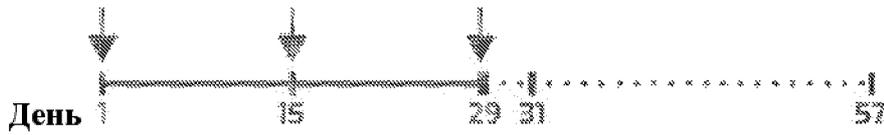
127. Применение полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, и ниволумаба в способе лечения рака по любому из пп. 1-97.

128. Применение полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, выбранную из любой последовательности под SEQ ID NO:1-5, в способе лечения рака по любому из пп. 98-126.



ФИГ. 1

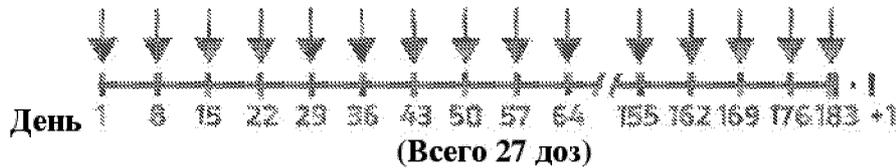
**Токсикологическое исследование GLP (NHP) в течение 1 месяца: I.V., до 30 мг/кг**



Ловушка лиганда TGF-β (или среда-носитель)      Период наблюдения

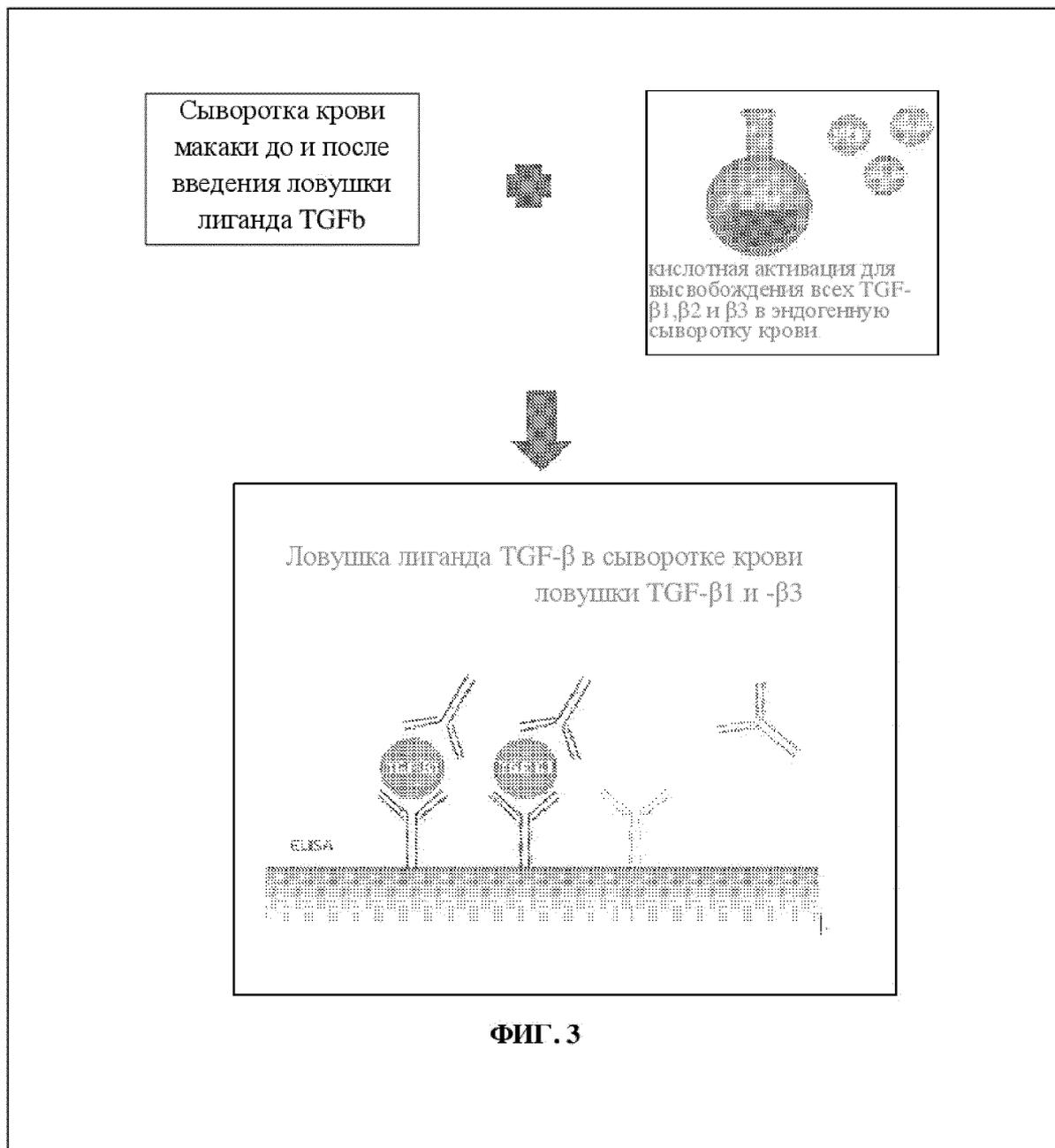
**Токсикологическое исследование GLP (NHP) в течение 6 месяцев:**

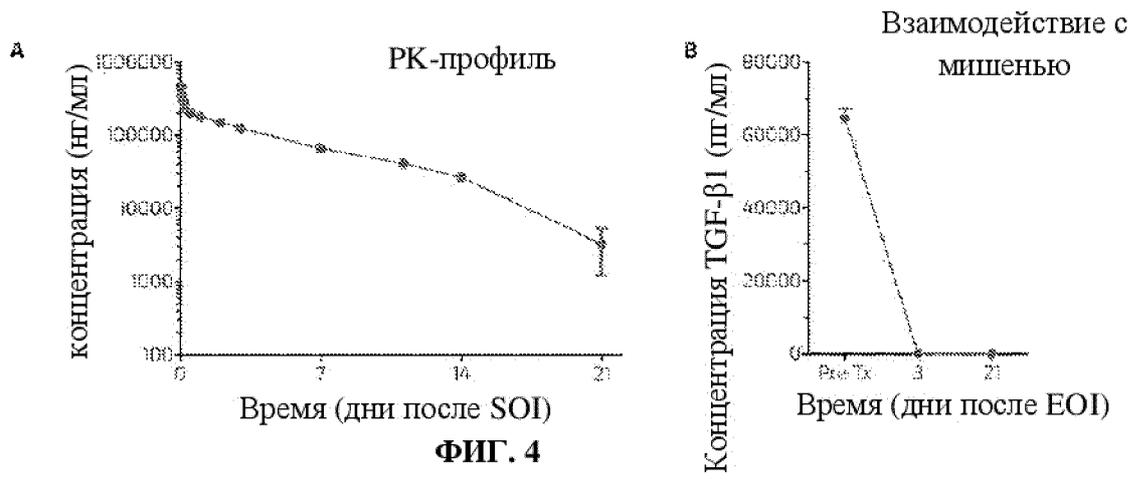
**подкожн., до 25 мг/кг**



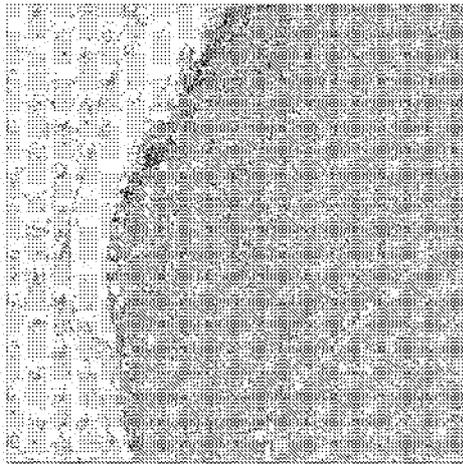
Ловушка лиганда TGF-β (или среда-носитель)      Q1W в течение 6 месяцев

ФИГ. 2

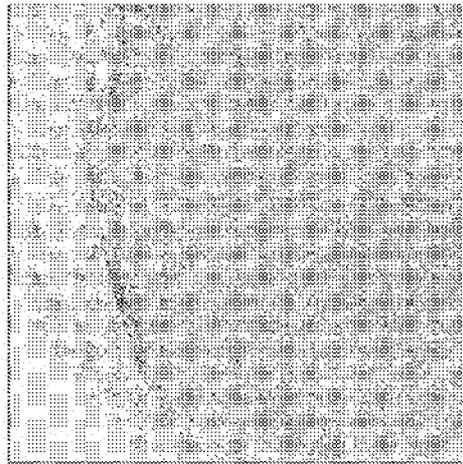




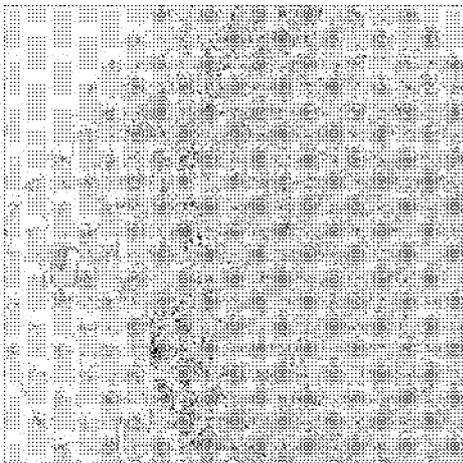
**ФИГ. 5А**



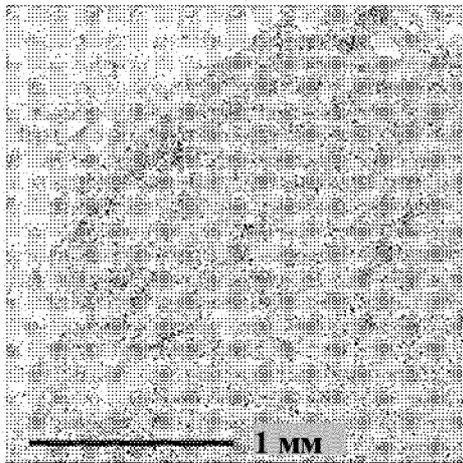
**ФИГ. 5В**

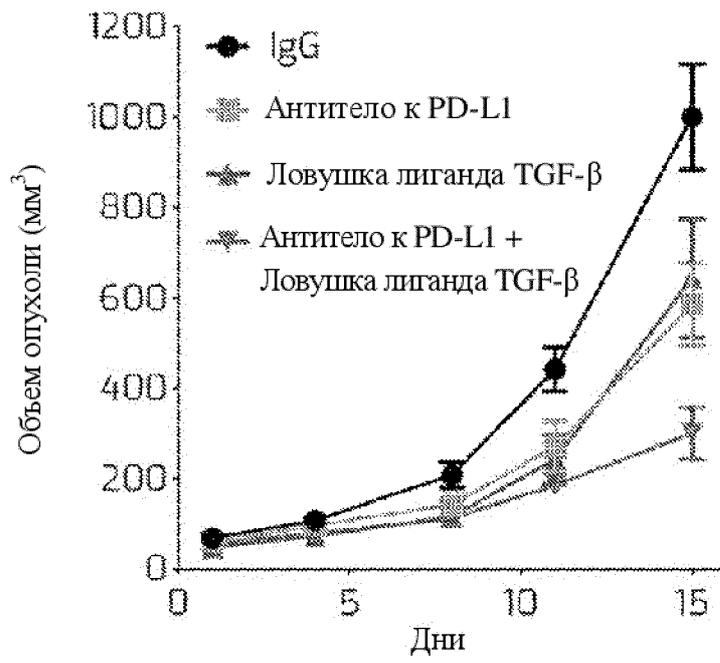


**ФИГ. 5С**



**ФИГ. 5D**





ФИГ. 6