

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490861 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.05

(22) Дата подачи заявки
2022.10.03

(51) Int. Cl. C07K 16/46 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) ТЕРАПИЯ РАКА, НАЦЕЛЕННАЯ НА NKG2A

(31) 21306386.0

(32) 2021.10.04

(33) EP

(86) PCT/EP2022/077455

(87) WO 2023/057381 2023.04.13

(71) Заявитель:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(72) Изобретатель:

Андерсен Даниель (DK), Ложель
Брюно (FR), Меландер Эва Мария
Карлсен (SE), Нанси-Портебуа
Ванесса (FR), Окана Фернандес
Альберто (ES), Пьерра Мари-Жанна
(FR), Уленброк Франциска Катарина
(DK)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к антителам против NKG2A, необязательно в комбинации с антителами против PD-1 или против PD-L1 и/или антителами против EGFR или против HER2, и способам применения антител или комбинаций антител для повышения иммунитета у пациента, который в этом нуждается, и для лечения рака.

A1

202490861

202490861

A1

ТЕРАПИЯ РАКА, НАЦЕЛЕННАЯ НА NKG2A

5 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак является главной причиной смертности и значительным препятствием для увеличения ожидаемой продолжительности жизни в каждой стране мира. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г., рак занимает первое или второе место среди причин смертности до 70-летнего
10 возраста в 112 из 183 стран и третье или четвертое место еще в 23 странах.

Сверхэкспрессирующий HER2 рак желудка представляет область нереализованной потребности медицины с ограниченным выбором средств
лечения. Амплификация онкогена HER2 (также известного как ERBB2) и
сверхэкспрессия белка HER2 случается у приблизительно 17 - 20 % пациентов,
15 страдающих от рака желудка. Для пациентов со сверхэкспрессирующим HER2
раком желудка благоприятные результаты дает лечение антителом против HER2
трастузумабом в комбинации с цисплатином и 5FU или капецитабином в
качестве первой линии; однако при прогрессировании после терапии на основе
трастузумаба выбор средств лечения HER2⁺ рака желудка поздней стадии
20 ограничен.

Лечение метастатического колоректального рака (мКРР) сильно зависит от
экспрессии генов, причем многие лекарства назначают только для конкретных
профилей опухолей. Агенты против PD-1, такие как ниволумаб и
пембролизумаб, демонстрировали первоначальный успех при высокой
25 микросателлитной нестабильности / дефиците системы репарации ошибочно
спаренных нуклеотидов (MSI-H/dMMR) мКРР, хотя они охватывают только 15 %
пациентов. Такие опухоли, как RAS/BRAF дикого типа (WT) и EGFR-
положительные, относятся к наиболее распространенным профилям экспрессии
генов, и на них приходится приблизительно 40 % случаев КРР.

30 NKG2A (CD159a) представляет собой лектин С-типа, который
гетеродимеризируется с CD94, создавая иммуноингибирующий рецептор,
экспрессируемый на естественных клетках-киллерах (NK), NKT-клетках, гамма-
дельта ($\gamma\delta$) Т-клетках и субпопуляции цитотоксических Т-клеток (Borrego et al.,
Immunol Res (2006) **35** (3): 263 - 78; Vivier et al., *Nat Rev Immunol.* (2004) **4** (3):

190 - 8). После сшивания с его лигандом антиген лейкоцитов человека (АЛЧ)-Е, NKG2A/CD94 передает ингибирующий сигнал через два иммунных тирозиновых ингибирующих мотива в его цитоплазматический концевой сегмент и рекрутинг SHP-1 тирозинфосфатазы (Carotta et al., *Front Immunol.* (2016) 7: 152). Этот механизм составляет часть естественного самораспознавания / толерантности со стороны НК-клеток. Однако раковые клетки пользуются этой системой путем сверхэкспрессии АЛЧ-Е, таким образом, защищая себя опосредованного НК и Т-клетками уничтожения. У пациентов экспрессия NKG2A возрастает на опухолеинфильтрирующих НК и Т-клетках и бывает вызвана иммуносупрессивными факторами, такими как TGF- β и аденозин (Platonova et al., *Cancer Res.* (2011) 71 (16): 5412 - 22; Sheu et al., *Cancer Res.* (2005) 65 (7): 2921 - 9). Действительно, высокая внутриопухолевая экспрессия NKG2A и АЛЧ-Е дает неутешительный прогноз для пациентов, страдающих от рака печени (ГЦК) (Sun et al., *Oncoimmunology* (2017) 6 (1): e1264562).

15 С учетом ключевой роли NKG2A, PD-1 и PD-L1, HER2 и EGFR в развитии рака существует потребность в новых и усовершенствованных средствах терапии, направленных против этих рецепторов (например, в комбинации) для лечения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 В основе настоящего изобретения лежат средства терапии для повышения иммунитета, включающие антитело против NKG2A, например, как описывается авторами, необязательно с применением антитела, нацеленного на PD-1 или PD-L1, и/или антитела, нацеленного на EGFR или HER2, например, как описывается авторами. В некоторых вариантах осуществления терапия направлена на лечение рака. Также обеспечиваются фармацевтические композиции, включающие терапевтические компоненты, и применение средств терапии для повышения иммунитета (например, лечения рака) у пациента. Описываемые авторами средства терапии применимы в осуществлении способа повышения иммунитета (например, лечения рака) у пациента; применимы для производства медикамента для повышения иммунитета (например, лечения рака) у пациента; или применимы для повышения иммунитета (например, лечения рака) у пациента. По сравнению с ныне существующими средствами лечения (например, лечения рака), включая лечение антителами, предусматривается, что описываемые

авторами средства терапии способны обеспечивать превосходный клинический ответ.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ повышения иммунитета у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, которая конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с человеческим NKG2A с антителом, включающим аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно, или SEQ ID NO: 19 и 20, соответственно, или связывается с тем же эпитопом человеческого NKG2A, что и упомянутое антитело; и, необязательно

б) антитела против PD-1 или антитела против PD-L1, или его антигенсвязывающей части; и, необязательно,

в) компонента антитела против EGFR (“компонента против EGFR”), включающего одно или два антитела против EGFR или их антигенсвязывающие части, или антитела против HER2.

В определенных вариантах осуществления способ включает введение:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части и антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части и антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части;

в) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части и компонента против EGFR;

г) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части;

д) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части и компонента против EGFR; или

е) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части.

В некоторых вариантах осуществления гипервариабельные области тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельные области легкой цепи (L-CDR)

1 - 3 антитела против NKG2A включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; или SEQ ID NO: 11 - 16, соответственно. В определенных вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи (VH) и переменная область легкой цепи (VL) антитела против NKG2A
5 включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; или SEQ ID NO: 17 и 18, соответственно. В конкретных вариантах осуществления тяжелая цепь (HC) и легкая цепь (LC) антитела против NKG2A включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; или SEQ ID NO: 19 и 20, соответственно.

10 В некоторых вариантах осуществления H-CDR1-3 и L-CDR1-3 антитела против PD-1 включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 41 - 46, соответственно;
- 15 г) SEQ ID NO: 51 - 56, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 71 - 76, соответственно.

В определенных вариантах осуществления VH и VL антитела против PD-1
включают аминокислотные последовательности:

- 20 а) SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 47 и 48, соответственно;
- г) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; или
- 25 е) SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

В конкретных вариантах осуществления HC и LC антитела против PD-1
включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно;
- 30 в) SEQ ID NO: 49 и 50, соответственно;
- г) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

Антителом против PD-1 может быть, например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, достарлимаб или ретифанлимаб.

В некоторых вариантах осуществления H-CDR1-3 и L-CDR1-3 антитела против PD-L1 включают аминокислотные последовательности:

- 5
- а) SEQ ID NO: 81 - 86, соответственно;
 - б) SEQ ID NO: 91 - 96, соответственно; или
 - в) SEQ ID NO: 101 - 106, соответственно.

В определенных вариантах осуществления VH и VL антитела против PD-L1 включают аминокислотные последовательности:

- 10
- а) SEQ ID NO: 87 и 88, соответственно;
 - б) SEQ ID NO: 97 и 98, соответственно; или
 - в) SEQ ID NO: 107 и 108, соответственно.

В конкретных вариантах осуществления HC и LC антитела против PD-L1 включают аминокислотные последовательности:

- 15
- а) SEQ ID NO: 89 и 90, соответственно;
 - б) SEQ ID NO: 99 и 100, соответственно; или
 - в) SEQ ID NO: 109 и 110, соответственно.

В возможном варианте антителом против PD-L1 является, например, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб.

20 В некоторых вариантах осуществления компонент против EGFR включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с гипервариабельными областями тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельными областями легкой цепи (L-CDR) 1 - 3, которые включают аминокислотные последовательности:

- 25
- а) SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;
 - б) SEQ ID NO: 121 - 126, соответственно;
 - в) SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно; или
 - г) SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно.

30 В определенных вариантах осуществления антитело против EGFR или его антигенсвязывающая часть включает VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 127 и 128, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно; или

г) SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно.

В конкретных вариантах осуществления антитело против EGFR включает HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности:

а) SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно;

5 б) SEQ ID NO: 129 и 130, соответственно;

в) SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно; или

г) SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В возможном варианте антителом против EGFR является, например, цетуксимаб, панитумумаб, футуксимаб или модотуксимаб.

10 В некоторых вариантах осуществления компонент против EGFR включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с H-CDR1-3 и L-CDR1-3, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с H-CDR1-3 и L-CDR1-3, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно. В
15 определенных вариантах осуществления компонент против EGFR включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с
20 VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно. В конкретных вариантах осуществления компонент против EGFR включает антитело против EGFR с тяжелой цепью (HC) и легкой цепью (LC), которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитело против EGFR с HC и LC, которые
25 включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно. В возможном варианте компонентом против EGFR является, например, футуксимаб + модотуксимаб (например, в соотношении 1:1).

В некоторых вариантах осуществления H-CDR1-3 и L-CDR1-3 антитела против HER2 включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 151 -
30 156, соответственно; или SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно. В определенных вариантах осуществления VH и VL антитела против HER2 включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно. В конкретных вариантах осуществления HC и LC антитела против HER2 включают аминокислотные

последовательности SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно; или SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 или антигенсвязывающая часть могут быть конъюгированы с таким компонентом, как DXd или DM1. В возможном варианте антителом против HER2 является, например, трастузумаб, маргетуксимаб, трастузумаб дерукстекан или трастузумаб эмтанзин.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; и антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; и антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; и антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные

последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части,

включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно; или

5 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

10 В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

15 а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 71 - 76, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно;

20 б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно; или

30 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно; и антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 151 - 156, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 151 - 156, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно; и антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

5 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и

10 компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

15 а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно;

20 антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

30 б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

5 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно; и

10 компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

15 В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;

20 б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно; или

30 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и антитела против EGFR, включающего

аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту:

5 а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно; и антитела против
10 EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно; и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 117 и
15 118, соответственно; или

20 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно; и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно.
25

Согласно любому из вышеупомянутых способов, антитела или антигенсвязывающие части вводят пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от рака, например, гематологической злокачественной опухоли или солидной опухоли. В
30 определенных вариантах осуществления рак является колоректальным раком или раком желудка.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 8, 20, 100, 300, 750 или 1500 мг

(например, раз в две недели). В возможном варианте антитело или антигенсвязывающую часть вводят в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 200 мг (например, раз в две недели), в некоторых возможных случаях вводят после одного цикла антитела против NKG2A или антигенсвязывающей части. В некоторых вариантах осуществления компонент против EGFR вводят в дозе 6 мг/кг, 9 мг/кг или насыщающей дозе 9 мг/кг с последующим введением 6 мг/кг (например, раз в неделю или раз в две недели). В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 15 мг/кг (например, раз в три недели или раз в четыре недели). В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие части рецептируют для внутривенного введения (например, внутривенной инфузии).

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения злокачественной солидной области поздней стадии у пациента, включающий введение пациенту антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно, причем, например, антитело вводят в дозе 8, 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения злокачественной солидной области поздней стадии у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; и

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно,

причем, например, антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии, и после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения злокачественной солидной области поздней стадии у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; и

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно,

5 причем, например, антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии, и после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии.

10 Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения злокачественной солидной области поздней стадии у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; и

15 б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно,

 причем, например, антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии, и после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии.

20 Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения метастатического HER2⁺ рака желудка у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

25 б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и

 в) антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

30 В некоторых вариантах осуществления рак является местнораспространенным и/или неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия первой линии оказалась безуспешной для пациента. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели; после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1

вводят в дозе 200 мг раз в две недели; и антитело против HER2 вводят в дозе 15 мг/кг раз в три или четыре недели, причем антитела вводят путем внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения метастатического HER2⁺ рака желудка у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно; и

в) антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления рак является местнораспространенным и/или неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия первой линии оказалась безуспешной для пациента. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели; после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели; и антитело против HER2 вводят в дозе 15 мг/кг раз в три или четыре недели, причем антитела вводят путем внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения метастатического колоректального рака у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и

в) компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет низкий статус микросателлитной нестабильности. В некоторых вариантах осуществления

пациент не имеет (I) мутации RAS в любом из следующих кодонов: кодоны 12 и 13 в экзоне 2, кодоны 59 и 61 в экзоне 3 и кодоны 117 и 146 в экзоне 4; и/или (II) мутации BRAF V600E. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели; после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели; и компонент против EGFR вводят в насыщающей дозе 9 мг/кг с последующим введением дозы 6 мг/кг раз в неделю или раз в две недели, причем антитела вводят путем внутривенной инфузии.

10 Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения метастатического колоректального рака у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

15 б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и

в) компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

20 В некоторых вариантах осуществления пациент имеет низкий статус микросателлитной нестабильности. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет (I) мутации RAS в любом из следующих кодонов: кодоны 12 и 13 в экзоне 2, кодоны 59 и 61 в экзоне 3 и кодоны 117 и 146 в экзоне 4; и/или (II) мутации BRAF V600E. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели; после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели; и компонент против EGFR вводят в насыщающей дозе 9 мг/кг с последующим введением дозы 6 мг/кг раз в неделю или раз в две недели, причем антитела вводят путем внутривенной инфузии.

30 Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения метастатического колоректального рака у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно; и

5 в) компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

10 В некоторых вариантах осуществления пациент имеет низкий статус микросателлитной нестабильности. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет (I) мутации RAS в любом из следующих кодонов: кодоны 12 и 13 в экзоне 2, кодоны 59 и 61 в экзоне 3 и кодоны 117 и 146 в экзоне 4; и/или (II) мутации BRAF V600E. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели;

15 после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели; и компонент против EGFR вводят в насыщающей дозе 9 мг/кг с последующим введением дозы 6 мг/кг раз в неделю или раз в две недели, причем антитела вводят путем внутривенной инфузии.

20 В некоторых вариантах осуществления способ в соответствии с настоящим изобретением также включает назначение пациенту лучевой терапии или введение по меньшей мере одного из средств, к которым относятся химиотерапевтический агент, противоопухолевое средство и антиангиогенное средство.

25 Возможным результатом лечения согласно способу в соответствии с настоящим изобретением является регресс опухоли, замедление прогрессирования опухоли, ингибирование прогрессирования рака, ингибирование метастазирования рака, предотвращение рецидивов рака или остаточной болезни и/или продление выживания. В некоторых вариантах

30 осуществления результатом лечения согласно способу в соответствии с настоящим изобретением является улучшение частоты объективных ответов, улучшение частоты клинической эффективности, улучшение длительности ответа, увеличение выживаемости без прогрессирования, увеличение общей

выживаемости, или любая их комбинация, например, по сравнению с пациентом, не получавшим лечения.

Настоящее изобретение также обеспечивает полиспецифическое антитело, специфически связывающееся с:

- 5 а) человеческим NKG2A и человеческим PD-1;
- б) человеческим NKG2A и человеческим PD-L1;
- в) человеческим NKG2A, человеческим PD-1 и человеческим EGFR;
- г) человеческим NKG2A, человеческим PD-1 и человеческим HER2;
- д) человеческим NKG2A, человеческим PD-L1 и человеческим EGFR;

10 или

- е) человеческим NKG2A, человеческим PD-L1 и человеческим HER2.

В некоторых вариантах осуществления полиспецифическое антитело включает:

- 15 а) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A, как описывается авторами, и антигенсвязывающий домен антитела против PD-1, как описывается авторами;

- б) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A, как описывается авторами, и антигенсвязывающий домен антитела против PD-L1, как описывается авторами;

- 20 в) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A, как описывается авторами, антигенсвязывающий домен антитела против PD-1, как описывается авторами, и антигенсвязывающую часть одного или двух антител против EGFR, как описывается авторами;

- 25 г) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A, как описывается авторами, антигенсвязывающий домен антитела против PD-1, как описывается авторами, и антигенсвязывающую часть антитела против HER2, как описывается авторами;

- 30 д) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A, как описывается авторами, антигенсвязывающий домен антитела против PD-L1, как описывается авторами, и антигенсвязывающую часть одного или двух антител против EGFR, как описывается авторами; или

- е) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A, как описывается авторами, антигенсвязывающий домен антитела против PD-L1, как описывается

авторами, и антигенсвязывающую часть антитела против HER2, как описывается авторами.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и также включающую:

- а) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть;
- б) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть;
- в) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть и

компонент против EGFR;

г) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть;

д) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть и компонент против EGFR; или

е) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть;

и фармацевтически приемлемое формообразующее. В возможных вариантах антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть, антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть, компонент против EGFR и антитело против HER2 или его антигенсвязывающая часть являются, например, такими, как описывается авторами. В конкретных возможных вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает антитела или антигенсвязывающие части согласно любому из описанных авторами способов и является подходящей для лечения человека согласно любому из описанных авторами способов.

Настоящее изобретение также обеспечивает антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, для применения с целью повышения иммунитета у пациента, который в этом нуждается, в комбинации с:

- а) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью;
- б) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью;

в) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR;

г) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью;

д) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR; или

е) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью.

5 В возможном варианте антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть, антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть, компонент против EGFR и антитело против HER2 или его антигенсвязывающая часть являются, например, такими, как описывается авторами. В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть
10 предназначены для применения в лечении человека согласно способу, как описывается авторами.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами, в комбинации с:

15 а) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью;
б) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью;
в) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR;

г) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и
20 антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью;

д) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR; или

е) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью

25 для производства медикамента для повышения иммунитета у пациента, который в этом нуждается. В возможном варианте антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть, антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть, компонент против EGFR и антитело против HER2 или его антигенсвязывающая часть являются, например, такими, как описывается авторами. В некоторых вариантах осуществления медикамент предназначен для
30 лечения человека согласно способу, как описывается авторами.

Другие особенности, цели и преимущества изобретения станут очевидными по ознакомлении с представленным далее подробным описанием. Однако следует понимать, что подробное описание, хотя в нем и указаны варианты

осуществления и аспекты изобретения, представлено лишь для пояснения, но не ограничения. Различные изменения и модификации, охватываемые объемом изобретения, станут очевидными для специалистов в данной области по ознакомлению с подробным описанием.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

ФИГУРА 1 представляет пару графиков, на которых показана экспрессия эндогенного АЛЧ-Е на поверхности шести разных линий опухолевых клеток (График А) и влияние mAb1 на опосредованное НК уничтожение этих шести линий опухолевых клеток (График В).

10 **ФИГУРА 2** представляет пару графиков, на которых показано опосредованное $\gamma\delta$ Т-клеткой уничтожение опухолевой клетки антителом mAb1 по сравнению с аналогом монализумаба (График А) и аналогами BMS mAb против NKG2A (График В) *in vitro*. Показан один репрезентативный донор; результаты подтверждали с использованием n=3 доноров. Данные представлены как средние значения \pm SEM.

15 **ФИГУРА 3** представляет набор графиков, на которых показан процент специфического лизиса клеток FaDu (АЛЧ-Е+/EGFR+) цетуксимабом, который титровали в зависимости от дозы отдельно или в комбинации с mAb1, аналогом монализумаба или изотипическим контролем.

20 **ФИГУРА 4А** представляет пару графиков, на которых показано вызванное mAb1 потенцирование опосредованного НК-клетками уничтожения опухолевых клеток А431 в комбинации с антителом против EGFR цетуксимабом у двух людей в качестве доноров (D1 и D2). Данные представлены как средние значения \pm SEM.

25 **ФИГУРА 4В** представляет пару графиков, на которых показано вызванное mAb1 потенцирование опосредованного НК-клетками уничтожения опухолевых клеток А431 в комбинации с комбинацией антител против EGFR футуксимаба / модотуксимаба (“Futux/Modo”) у двух людей в качестве доноров (D1 и D2). Данные представлены как средние значения \pm SEM.

30 **ФИГУРА 5** представляет пару графиков, на которых показано активацию НК-клеток (оцениваемую по экспрессии CD137), выполняемую антителом mAb1 отдельно или в комбинации с антителом против EGFR цетуксимабом (“cetux”) (График А) или комбинацией антител против EGFR футуксимабом /

модотуксимабом (“futux/modo”) (График В). Каждая точка данных представляет донора.

ФИГУРА 6 представляет график, на котором показана секреция IFN γ первичными НК-клетками *in vitro* в присутствии клеток A431, IL-2 и показанных антител или комбинаций антител. Каждая точка данных представляет донора.

ФИГУРА 7 представляет пару графиков, на которых показано вызванное mAb1 потенцирование опосредованного НК-клетками уничтожения опухолевых клеток A431 или MDA-MB-231 в комбинации с антителом против PD-L1 авелумаб у двух людей в качестве доноров (D1 и D2). Данные представлены как средние значения \pm SEM.

ФИГУРА 8 представляет пару графиков, на которых показано влияние mAb1 в комбинации с авелумабом (“Ave”) на индукцию активации НК-клеток (CD137) (График А) и секрецию IFN γ (График В).

ФИГУРА 9А представляет график, на котором показан рост опухоли у гуманизированных мышей CD34 с подкожно пересаженными MDA-MB-231 клетками опухоли молочной железы человека. Зеленый участок указывает период лечения. Данные представлены как средние значения \pm SEM. * $p < 0,05$.

ФИГУРА 9В представляет набор графиков, на которых показан проточный цитометрический анализ инфильтрирующих в опухоль MDA-MB-231 лимфоцитов. Процент человеческих клеток CD45 $^{+}$ и CD3 $^{+}$ и соотношение Т-клеток CD8/CD4 показано для клеток, обработанных антителом или комбинацией антител, показанными в сравнении с основой. Числа представлены как процент живых клеток (CD45 $^{+}$), человеческих CD45 $^{+}$ клеток (CD3 $^{+}$) или соотношение (CD4 и CD8).

ФИГУРА 10 представляет диаграмму, на которой показан план клинического исследования монотерапии mAb1 и комбинированной терапии.

ФИГУРА 11 показывает процент уничтожения опухоли у мышей hNKG2A/hCD94 KI с подкожно пересаженными мышинными опухолевыми клетками MC38-HLAE. Мышей подвергали лечению три раза в неделю всего девятью дозами. Объем опухоли измеряли три раза в неделю. Серый участок означает период лечения. Данные представлены как средние значения \pm SEM.

ФИГУРА 12 показывает вызываемую трастузумабом и mAb1 секрецию НК-клеток MIP-1 β . Человеческие первичные NKG2A $^{+}$ НК-клетки здоровых субъектов культивировали совместно с трансдуцированными АЛЧ-Е большими

Т-клетками N87, ВхРС3, SKOV3, A375, A549 и JIMT-1 в течение 48 часов в присутствии 10 нг/мл IL-2. Секрецию MIP-1 β в супернатантах совместной культуры количественно определяли с применением анализа ELISA.

ФИГУРА 13 представляет набор графиков, на которых показано комбинированное влияние двойного блокирования PD-1 и NKG2A на лимфоциты периферической крови (PBL), взятые у трех здоровых доноров (А, В и С). PBL совместно культивировали с HER2-положительными клетками SKOV3, сверхэкспрессирующими АЛЧ-Е, а также PD-L1, и активировали трастузумабом или трастузумабом и золедронатом.

ФИГУРА 14 представляет диаграмму, на которой показан план клинического исследования mAb1+пембролизумаб в лечении колоректального рака.

ФИГУРА 15 представляет диаграмму, на которой показан план клинического исследования mAb1+пембролизумаба+трастузумаба в лечении рака желудка.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает новые способы монотерапии и композиции, нацеленные на человеческий NKG2A, и новые способы комбинированной терапии и композиции, нацеленные на человеческий NKG2A; человеческий PD-1 или PD-L1; и/или человеческий EGFR или HER2, путем применения антител, связывающихся с этими мишенями. Средства терапии (т. е., монотерапии и комбинированной терапии) композиции применимы для лечения рака у людей. Если не указано иное, в контексте данного описания термины “NKG2A”, “PD-1”, “PD-L1”, “EGFR” и “HER2” относятся к человеческим формам этих мишеней. Полипептидная последовательность человеческого NKG2A доступна под номером доступа UniProt P26715 (SEQ ID NO: 171). Полипептидная последовательность человеческого PD-1 доступна под номером доступа UniProt Q15116 (SEQ ID NO: 172). Полипептидная последовательность человеческого PD-L1 доступна под номером доступа UniProt Q9NZQ7 (SEQ ID NO: 173). Полипептидная последовательность человеческого EGFR доступна под номером доступа UniProt P00533 (SEQ ID NO: 174). Полипептидная последовательность человеческого HER2 доступна под номером доступа UniProt P04626 (SEQ ID NO: 175). Эти последовательности показаны в **Таблице 4.**

Термин “антитело” (Ab) или “иммуноглобулин” (Ig) в контексте данного описания означает тетрамер, включающий две тяжелых (H) цепи (приблизительно 50 - 70 кДа) и две легких (L) цепи (приблизительно 25 кДа), связанных между собой дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995

Термин “рекомбинантное антитело” относится к антителу, которое экспрессируется из клетки или линии клеток, включающей нуклеотидную(ые) последовательность(и), которые кодируют антитело, причем вышеупомянутая(ые) нуклеотидная(ые) последовательность(и) в природе не связаны с клеткой.

Термин “выделенный белок”, “выделенный полипептид” или “выделенное антитело” относится к белку, полипептиду или антителу, который(ое) в силу своего происхождения или источника (1) не связан(о) с естественно связанными компонентами, сопровождающими его в его природном состоянии, (2) не содержит других белков из того же вида, (3) экспрессируется клеткой из другого вида и/или (4) не встречается в природе. Таким образом, полипептид, который является химически синтезированным или синтезированным в клеточной

системе, отличающейся от клетки, являющейся его естественным источником, считается “выделенным” из естественно связанных компонентов. Белок также может быть практически лишен естественно связанных компонентов путем выделения с применением технологий очистки белка, общеизвестных среди специалистов в данной области.

Термин “аффинность” относится к мере притяжения между антигеном и антителом. Естественная привлекательность антитела для антигена, как правило, выражается как константа равновесия (K_D) аффинности связывания конкретного взаимодействия антитело-антиген. Антитело считается специфически связывающимся с антигеном, если K_D для связывания составляет ≤ 1 мкМ, например, ≤ 100 нМ или ≤ 10 нМ. Константу аффинности связывания K_D измеряют, например, при помощи поверхностного плазмонного резонанса (BIAcore™) с применением системы ППП IBIS MX96 от IBIS Technologies или платформы ППП Catterra LSA или путем интерферометрии биослоя, например, с применением системы Octet™ от ForteBio.

Термин “эпитоп” в контексте данного описания относится к части (детерминанте) антигена, который специфически связывается с антителом или родственной молекулой, такой как молекула биспецифического связывания. Эпитопные детерминанты, как правило, состоят из химически активных поверхностных группировок молекул, таких как аминокислоты или углеводные или сахарные боковые цепи, и, как правило, обладают конкретными трехмерными структурными характеристиками, а также конкретными зарядными характеристиками. Эпитоп бывает “линейным” или “конформационным”. В линейном эпитопе все точки взаимодействия между белком (например, антигеном) и взаимодействующей молекулой (такой как антитело) происходят линейно вдоль первичной аминокислотной последовательности белка. В конформационном эпитопе точки взаимодействия возникают по всем аминокислотным остаткам на белке, которые отделены друг от друга в первичной аминокислотной последовательности. Определение нужного эпитопа на антигене позволяет генерировать антитела к этому эпитопу с применением технологий, общеизвестных среди специалистов в данной области. Например, антитело к линейному эпитопу генерируют путем иммунизации животного пептидом, имеющим аминокислотные остатки линейного эпитопа. Антитело к конформационному эпитопу генерируют, например, путем иммунизации

животного мини-доменом, содержащим соответствующие аминокислотные остатки конформационного эпитопа. Антитело к конкретному эпитопу также генерируют, например, путем иммунизации животного нужной молекулой-мишенью или соответствующей ее частью, с последующим скринингом на связывание с эпитопом.

Чтобы определить, связывается ли антитело с тем же эпитопом, что и описываемое авторами антитело, или конкурирует ли с ним за связывание, применяют способы, известные специалистам в данной области, включая, помимо прочих, конкурентные анализы, связывание эпитопа и сканирование аланином. В некоторых вариантах осуществления антитело согласно настоящему изобретению связывают с его мишенью в насыщающих условиях, а затем измеряют способность испытуемого антитела к связыванию с мишенью. Если испытуемое антитело способно связываться с мишенью в то же время, что и контрольное антитело, испытуемое антитело связывается с другим эпитопом, отличным от того, с которым связывается контрольное антитело. Однако, если испытуемое антитело не способно связываться с мишенью в то же время, то испытуемое антитело связывается с тем же эпитопом, частично совпадающим эпитопом или эпитопом, который находится в непосредственной близости от эпитопа, связанного антителом согласно настоящему изобретению. Этот эксперимент выполняют с применением, например, ELISA, RIA, BIACORE™, ППР, интерферометрии биослоя или проточной цитометрии. Для определения способности антитела к перекрестной конкуренции с другим антителом применяют описанный выше конкурентный способ в двух направлениях, т. е., для того, чтобы определить, блокирует ли известное антитело испытуемое антитело, и наоборот. Такие эксперименты с перекрестной конкуренцией выполняют, например, с применением инструмента для ППР IBIS MX96 или Catterra LSA или системы Octet™.

Термин “антигенсвязывающая часть” антитела (или просто “часть антитела”) в контексте данного описания к одной или нескольким частям или фрагментам антитела, которые сохраняют способность к специфическому связыванию с антигеном. Было продемонстрировано, что определенные фрагменты антитела полной длины способны выполнять антигенсвязывающую функцию антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином “антигенсвязывающая часть”, включают (I) Fab-фрагмент:

моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (II) F(ab')₂ фрагмент: бивалентный фрагмент, включающий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (III) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; (IV) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (V) dAb-фрагмент, который состоит из домена VH; и (VI) выделенную область, определяющую комплементарность (CDR), способную специфически связываться с антигеном. Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, существует возможность их соединения с применением рекомбинантных способов, при помощи синтетического линкера, позволяющего объединить их в единую белковую цепь, в которой домены VL и VH спариваются для образования моновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv)). Также настоящее изобретение охватывает антигенсвязывающие молекулы, включающие VH и/или VL. В случае VH молекула также может включать одну или несколько областей, к которым относятся CH1, шарнир, CH2 или CH3. Такие одноцепочечные антитела также охватываются термином “антигенсвязывающая часть” антитела. Также охватываются другие формы одноцепочечных антител, таких как диатела. Диатела представляют собой бивалентные, биспецифические антитела, в которых домены VH и VL экспрессируются на одной полипептидной цепи, но с использованием линкера, слишком короткого для того, чтобы обеспечивать возможность спаривания между двумя доменами на одной цепи, и, таким образом, домены принудительно спариваются с комплементарными доменами другой цепи и создают два антигенсвязывающих центра.

Части антител, такие как фрагменты Fab и F(ab')₂, получают из целых антител, применяя традиционные технологии, такие как расщепление целых антител папаином или пепсином. Кроме того, антитела, части антител и молекулы иммуноадгезина получают, применяя стандартные технологии рекомбинантных ДНК, например, как описывается авторами.

Класс (изотип) и подкласс антител определяют любым способом, известным специалистам в данной области. В целом класс и подкласс антитела определяют с применением антител, которые специфичны к конкретному классу и подклассу антитела. Такие антитела производятся серийно. Класс и подкласс определяют при помощи анализа ELISA или вестерн-блоттинга, а также с применением других технологий. В альтернативном варианте класс и подкласс

определяют путем секвенирования полных константных областей тяжелых и/или легких цепей антител или их частей, сравнения их аминокислотных последовательностей с известными аминокислотными последовательностями разных классов и подклассов иммуноглобулинов и определения класса и подкласса антител.

Если не указано иное, все номера аминокислотных остатков антител, упомянутые в этом описании, соответствуют схеме нумерации IMGT®.

Антитела против NKG2A

В некоторых вариантах осуществления терапия (например, монотерапия или комбинированная терапия) или описанная авторами композиция включает антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть. В определенных вариантах осуществления антителом против NKG2A является антитело, указанное авторами как антитело mAb1 или mAb2 или вариант любого из них, причем вариант может содержать, например, определенные минимальные аминокислотные изменения относительно вышеупомянутого антитела (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных изменений, например, в каркасных областях) без потери антигенсвязывающей специфичности антитела. Антитело mAb1 включает аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно. Антитело mAb2 включает аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи SEQ ID NO: 19 и 20, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с человеческим NKG2A с антителом mAb1 или mAb2, или связывается с тем же эпитопом человеческого NKG2A, что и упомянутое антитело.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает H-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 1 - 3 или 11 - 13.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет VH, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7 или 17. В определенных

вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет VH, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 или 17.

5 В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет HC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 9 или 19. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет HC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или 19.

10 В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает L-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 4 - 6 или 14 - 16.

15 В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет VL, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8 или 18. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет VL, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8 или 18.

20 В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет LC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 10 или 20. В определенных вариантах осуществления антитело против NKG2A имеет LC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 или 20.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает любую из вышеупомянутых последовательностей тяжелой цепи и любую из вышеупомянутых последовательностей легкой цепи.

30 В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3:

- а) SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 11 - 16, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 17 и 18, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 17 и 18, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 19 и 20, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A включает HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 19 и 20, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть, как описывается авторами, представляет собой антитело против NKG2A или антигенсвязывающую часть, описанную в Предварительной патентной заявке США 63/195,470, которая включена в данное описание путем ссылки в полном объеме.

Антитела против PD-1

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или описанная авторами композиция включает антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть. В определенных вариантах осуществления антителом против PD-1 является ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, достарлимаб, mAb3 (включающее аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно), ретифанлимаб, или вариант

любого из них, причем вариант может содержать, например, определенные минимальные аминокислотные изменения относительно вышеупомянутого антитела (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных изменений, например, в каркасных областях) без потери антигенсвязывающей специфичности антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с человеческим PD-1 с ниволумабом, пембролизумабом, цемиплимаб, достарлимаб, mAb3 или ретифанлимаб, или связывается с тем же эпитопом человеческого PD-1, что и упомянутые антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает H-CDR1-3 и L-CDR1-3 ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны VH и VL ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает VH и VL ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны HC и LC ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает HC и LC ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает H-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 21 - 23, 31 - 33, 41 - 43, 51 - 53, 61 - 63 или 71 - 73.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет VH, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 27, 37, 47, 57, 67 или 77. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет VH, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, 37, 47, 57, 67 или 77.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет HC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 29, 39, 49, 59, 69 или 79. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет HC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, 39, 49, 59, 69 или 79.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает L-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 24 - 26, 34 - 36, 44 - 46, 54 - 56, 64 - 66 или 74 - 76.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет VL, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 28, 38, 48, 58, 68 или 78. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет VL, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, 38, 48, 58, 68 или 78.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет LC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 30, 40, 50, 60, 70 или 80. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-1 имеет LC,

который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, 40, 50, 60, 70 или 80.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает любую из вышеупомянутых последовательностей тяжелой цепи и любую из
5 вышеупомянутых последовательностей легкой цепи.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3:

- а) SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно;
- 10 в) SEQ ID NO: 41 - 46, соответственно;
- г) SEQ ID NO: 51 - 56, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 71 - 76, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает VH
15 и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно;
- 20 б) SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 47 и 48, соответственно;
- г) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает VH
25 и VL, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 47 и 48, соответственно;
- 30 г) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно;
- 5 б) SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 49 и 50, соответственно;
- г) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

10 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 включает HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 49 и 50, соответственно;
- 15 г) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть, как описывается авторами, представляет собой антитело против PD-1 или антигенсвязывающую часть, описанные в Патентной публикации PCT WO 2017/055547, которая включена в данное описание путем ссылки в полном объеме.

Антитела против PD-L1

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или описанная авторами композиция включает антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, или вариант любого из них, причем вариант может содержать, например, определенные минимальные аминокислотные изменения относительно вышеупомянутого антитела (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных изменений, например, в каркасных областях) без потери антигенсвязывающей специфичности антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с человеческим PD-L1 с

атезолизумабом, авелумабом или дурвалумабом, или связывается с тем же эпитопом человеческого PD-L1, что и упомянутые антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает H-CDR1-3 и L-CDR1-3 атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба.

5 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны VH и VL атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба.

10 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает VH и VL атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %
15 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны HC и LC атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает HC и LC атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает H-
20 CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 81 - 83, 91 - 93 или 101 - 103.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет VH, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по
25 меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 87, 97 или 107. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет VH, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87, 97 или 107.

30 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет HC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 89, 99 или 109. В

определенных вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет HC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89, 99 или 109.

5 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает L-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 84 - 86, 94 - 96 или 104 - 106.

10 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет VL, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 88, 98 или 108. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет VL, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88, 98 или 108.

15 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет LC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 90, 100 или 110. В определенных вариантах осуществления антитело против PD-L1 имеет LC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90, 100 или 110.

20 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает любую из вышеупомянутых последовательностей тяжелой цепи и любую из вышеупомянутых последовательностей легкой цепи.

25 В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3:

- 30 а) SEQ ID NO: 81 - 86, соответственно;
б) SEQ ID NO: 91 - 96, соответственно; или
в) SEQ ID NO: 101 - 106, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97

%, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 87 и 88, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 97 и 98, соответственно; или
- в) SEQ ID NO: 107 и 108, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 87 и 88, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 97 и 98, соответственно; или
- в) SEQ ID NO: 107 и 108, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 89 и 90, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 99 и 100, соответственно; или
- в) SEQ ID NO: 109 и 110, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 включает HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 89 и 90, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 99 и 100, соответственно; или
- в) SEQ ID NO: 109 и 110, соответственно.

Антитела против EGFR

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или описанная авторами композиция включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающая часть. В определенных вариантах осуществления антителом против EGFR является цетуксимаб, панитумумаб, футуксимаб, модотуксимаб, или вариант любого из них, причем вариант может содержать, например, определенные минимальные аминокислотные изменения относительно вышеупомянутого антитела (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных изменений, например, в каркасных областях) без потери антигенсвязывающей специфичности антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с человеческим EGFR с цетуксимабом, панитумумабом, футуксимабом или модотуксимабом, или связывается с тем же эпитопом человеческого EGFR, что и упомянутые антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает H-CDR1-3 и L-CDR1-3 цетуксимаба, панитумумаба, футуксимаба или модотуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны VH и VL цетуксимаба, панитумумаба, футуксимаба или модотуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает VH и VL цетуксимаба, панитумумаба, футуксимаба или модотуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны HC и LC цетуксимаба, панитумумаба, футуксимаба или модотуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает HC и LC цетуксимаба, панитумумаба, футуксимаба или модотуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает H-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 111 - 113, 121 - 123, 131 - 133 или 141 - 143.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR имеет VH, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 117, 127, 137 или 147. В определенных вариантах осуществления антитело против EGFR имеет VH, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117, 127, 137 или 147.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR имеет HC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 119, 129, 139 или 149. В определенных вариантах осуществления антитело против EGFR имеет HC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, 129, 139 или 149.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает L-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 114 - 116, 124 - 126, 134 - 136 или 144 - 146.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR имеет VL, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 118, 128, 138 или 148. В определенных вариантах осуществления антитело против EGFR имеет VL, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, 128, 138 или 148.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR имеет LC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 120, 130, 140 или 150. В определенных вариантах осуществления антитело против EGFR имеет LC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, 130, 140 или 150.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает любую из вышеупомянутых последовательностей тяжелой цепи и любую из вышеупомянутых последовательностей легкой цепи.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3:

- а) SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 121 - 126, соответственно;

- в) SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %
5 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 127 и 128, соответственно;
- 10 в) SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно;
- 15 б) SEQ ID NO: 127 и 128, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

- а) SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 129 и 130, соответственно;
- 25 в) SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR включает HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно;
- 30 б) SEQ ID NO: 129 и 130, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления возможно применение нацеленной против EGFR комбинации футуксимаба и модотуксимаба (например, в

соотношении 1:1) или комбинации, включающей вариант одного или обоих антител, в случаях, когда средство комбинированной терапии и композиция согласно настоящему изобретению предусматривает “антитело против EGFR.” В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR или нацеленную против EGFR комбинацию указывают как “компонент против EGFR”.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, конкурирующие или перекрестно конкурирующие за связывание с человеческим EGFR с футуксимабом и модотуксимабом, соответственно, или связываются с тем же эпитопом человеческого EGFR, что и указанные антитела.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, которые включают H-CDR1-3 и L-CDR1-3 футуксимаба и модотуксимаба, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны VH и VL футуксимаба и модотуксимаба, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие VH и VL футуксимаба и модотуксимаба, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны HC и LC футуксимаба и модотуксимаба, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие HC и LC футуксимаба и модотуксимаба, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела с H-CDR1-3, включающей

аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 131 - 133 и SEQ ID NO: 141 - 143, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие VH, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 137 и аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 147, соответственно. В определенных вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое антитело, имеющее VH, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137, и второе антитело, имеющее VH, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие HC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 139 и аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 149, соответственно. В определенных вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое антитело, имеющее HC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139, и второе антитело, имеющее HC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела с L-CDR1-3, включающей аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 134 - 136 и SEQ ID NO: 144 - 146, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие VL, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 138 и аминокислотной последовательности SEQ

ID NO: 148, соответственно. В определенных вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое антитело, имеющее VL, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, и второе антитело, имеющее VL, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела, включающие LC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 140 и аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 150, соответственно. В определенных вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое антитело, имеющее LC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140, и второе антитело, имеющее LC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает первое и второе антитела с любой из вышеупомянутых последовательностей тяжелой цепи и любой из вышеупомянутых последовательностей легкой цепи для первого и второго антител, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает:

а) первое антитело, включающее аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно; и

б) второе антитело, включающее аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает:

а) первое антитело, включающее VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно; и

б) второе антитело, включающее VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает:

- а) первое антитело, включающее VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно; и
- б) второе антитело, включающее VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает:

- а) первое антитело, включающее HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно; и
- б) второе антитело, включающее HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления нацеленная против EGFR комбинация включает:

- а) первое антитело, включающее HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно; и
- б) второе антитело, включающее HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR или его антигенсвязывающая часть или нацеленная против EGFR комбинация, как описывается авторами, представляет собой антитело против EGFR или антигенсвязывающую часть или комбинацию, описанную в Патентной

публикации РСТ WO 2008/104183, которая включена в данное описание путем ссылки в полном объеме.

Антитела против HER2

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или описанная авторами композиция включает антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть. В определенных вариантах осуществления антителом против HER2 является трастузумаб или маргетуксимаб, или вариант любого из них, причем вариант может содержать, например, определенные минимальные аминокислотные изменения относительно вышеупомянутого антитела (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных изменений, например, в каркасных областях) без потери антигенсвязывающей специфичности антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с человеческим HER2 с трастузумабом или маргетуксимаб, или связывается с тем же эпитопом человеческого HER2, что и упомянутые антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает H-CDR1-3 и L-CDR1-3 трастузумаба или маргетуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны VH и VL трастузумаба или маргетуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает VH и VL трастузумаба или маргетуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны HC и LC трастузумаба или маргетуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает HC и LC трастузумаба или маргетуксимаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает H-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно, SEQ ID NO: 151 - 153 или 161 - 163.

5 В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 имеет VH, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 157 или 167. В определенных вариантах осуществления антитело против HER2 имеет VH, который включает
10 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 или 167.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 имеет HC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен
15 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 159 или 169. В определенных вариантах осуществления антитело против HER2 имеет HC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 или 169.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает L-CDR1-3, включающую аминокислотные последовательности, соответственно,
20 SEQ ID NO: 154 - 156 или 164 - 166.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 имеет VL, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен
25 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 158 или 168. В определенных вариантах осуществления антитело против HER2 имеет VL, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158 или 168.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 имеет LC, который по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичен
30 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 160 или 170. В определенных вариантах осуществления антитело против HER2 имеет LC, который включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160 или 170.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает любую из вышеупомянутых последовательностей тяжелой цепи и любую из вышеупомянутых последовательностей легкой цепи.

5 В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3:

а) SEQ ID NO: 151 - 156, соответственно; или

б) SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно.

10 В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает VH и VL, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

а) SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или

б) SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно.

15 В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности:

а) SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или

б) SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно.

20 В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает HC и LC, которые по меньшей мере на 90 % (например, по меньшей мере на 92 %, по меньшей мере на 95 %, по меньшей мере на 96 %, по меньшей мере на 97 %, по меньшей мере на 98 % или по меньшей мере на 99 %) идентичны аминокислотным последовательностям:

а) SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно; или

25 б) SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело против HER2 включает HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности:

а) SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно; или

б) SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

30 В некоторых вариантах осуществления нагруженное лекарственным средством антитело (ADC) против HER2, применяют в случае, если средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению предусматривает “антитело против HER2.” В определенных вариантах осуществления ADC включает описанное авторами антитело против HER2 и

DXd или DM1. В конкретных вариантах осуществления ADC представляет собой трастузумаб дерукстекан или трастузумаб эмтанзин.

Существует возможность изменения класса описанного авторами антитела или перехода на другой класс или подкласс. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую VL или VH, выделяют с применением способов, общеизвестных среди специалистов в данной области, таким образом, чтобы она не включала нуклеиновокислотные последовательности, кодирующие CL или CH, соответственно. Молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие VL или VH, затем функционально связывают с нуклеиновокислотной последовательностью, кодирующей CL или CH, соответственно, из другого класса молекул иммуноглобулина. Этого достигают путем использования вектора или молекулы нуклеиновой кислоты, которая включает последовательность CL или CH, как описано выше. Например, класс антитела, которое первоначально было IgM, переключают на IgG. Кроме того, переключение класса применяют для преобразования одного подкласса IgG на другой, например, с IgG₁ в IgG₂. Константную область к легкой цепи меняют, например, на константную область λ легкой цепи, или наоборот. Типичный способ получения описанного авторами антитела с нужным изотипом Ig включает этапы выделения молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь антитела, и молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей легкую цепь антитела, получение переменного домена тяжелой цепи, сшивание кодирующей последовательности для переменного домена тяжелой цепи с кодирующей последовательностью для константной области тяжелой цепи нужного изотипа, экспрессию легкой цепи и тяжелой цепи, кодируемой сшитой последовательностью в клетке, и сбор антитела с нужным изотипом.

В возможных вариантах описанное авторами антитело представляет собой молекулу IgG, IgM, IgE, IgA или IgD, но, как правило оно относится к изотипу IgG, например, подклассу IgG IgG₁, IgG_{2a} или IgG_{2b}, IgG₃ или IgG₄. В некоторых вариантах осуществления антитело относится к подклассу изотипа IgG₁.

В некоторых вариантах осуществления антитело включает по меньшей мере одну мутацию в Fc-области. Известно много разных мутаций Fc, причем эти мутации меняют эффекторную функцию антитела. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело включает по меньшей мере одну мутацию в

Fc-области, которая снижает эффекторную функцию, например, мутации в одной или нескольких частях 228, 233, 234 и 235, в которых аминокислотные позиции пронумерованы в соответствии с нумерацией EU.

5 В некоторых вариантах осуществления например, в которых антитело относится к подклассу IgG₁, один или оба аминокислотных остатка в позициях 234 и 235 могут быть мутированы, например с Leu на Ala (L234A/л235A). Эти мутации снижают эффекторную функцию Fc-области антител IgG₁. Аминокислотные позиции пронумерованы в соответствии со схемой нумерации EU.

10 В некоторых вариантах осуществления, например, в которых антитело относится к подклассу IgG₄, оно может включать мутацию S228P, в которой аминокислотная позиция пронумерована в соответствии со схемой нумерации EU. Известно, что эта мутация снижает нежелательный обмен Fab-плеч.

15 В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающую часть, как описано авторами, может быть частью большей молекулы иммуноадгезина, образованной путем ковалентной или нековалентной ассоциации антитела или части антитела с одним или несколькими другими белками или пептидами. Примеры таких молекул иммуноадгезина включают использование коровой области стрептавидина для получения тетрамерной молекулы scFv (Kipriyanov et al., *Human Antibodies and Hybridomas* (1995) **6**: 93 - 20 101) и использование цистеинового остатка, маркерного пептида и C-концевой полигистидиновой метки для получения бивалентных и биотинилированных молекул scFv (Kipriyanov et al., *Mol. Immunol.* (1994) **31**: 1047 - 58). Другие примеры охватывают включение одной или нескольких CDR из антитела в 25 молекулу, ковалентно или нековалентно, таким образом, чтобы сделать ее иммуноадгезином, который специфически связывается с нужным антигеном. В таких вариантах осуществления CDR включают как часть большей полипептидной цепи, ковалентно связывают с другой полипептидной цепью или включают нековалентно.

30 В другом аспекте возможны слитое антитело или иммуноадгезин, включающие, полностью или частично, описанное авторами антитело, связанное с другим полипептидом. В определенных вариантах осуществления только переменные домены антитела связываются с полипептидом. В определенных вариантах осуществления домен VH антитела связан с первым полипептидом,

тогда как домен VL антитела связан со вторым полипептидом, который ассоциируется с первым полипептидом таким образом, что каждый из доменов VH и VL способен взаимодействовать друг с другом для образования антигенсвязывающего центра. В некоторых вариантах осуществления домен VH отделен от домена VL линкером таким образом, чтобы домены VH и VL могли взаимодействовать друг с другом (например, одноцепочечные антитела). Антитело VH-линкер-VL затем связывают с нужным полипептидом. Кроме того, возможно создание слитых антител, в которых два (или более) одноцепочечных антитела слиты друг с другом. Это бывает целесообразным, когда нужно создать бивалентное или поливалентное антитело на одной полипептидной цепи, или нужно создать биспецифическое антитело.

Для создания одноцепочечного антитела (scFv) кодирующие VH и VL фрагменты ДНК функционально связывают с другим фрагментом, кодирующим гибкий линкер, например, кодирующим аминокислотную последовательность (Gly₄-Ser)₃ (SEQ ID NO: 176), таким образом, чтобы последовательности VH и VL могли быть экспрессированы как непрерывный одноцепочечный белок, с доменами VL и VH, соединенными гибким линкером. См., например, Bird et al., *Science* (1988) **242**: 423 - 6; Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1988) **85**: 5879 - 83; и McCafferty et al., *Nature* (1990) **348**: 552 - 4. Одноцепочечное антитело бывает моновалентным, если используют один VH и VL; бивалентным, если используют два VH и VL; или поливалентным, если используют более двух VH и VL. Генерируют полиспецифические или поливалентные антитела, специфически связывающиеся, например, с описываемыми авторами мишенями.

В других вариантах осуществления другие модифицированные антитела получают с применением кодирующих антитела молекул нуклеиновых кислот. Например, “каппа-тела” (Ill et al., *Protein Eng.* (1997) **10**: 949 - 57), “мини-антитела” (Martin et al., *EMBO J.* (1994) **13**: 5303 - 9), “диатела” (Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1993) **90**: 6444 - 8), или “янусины” (Traunecker et al., *EMBO J.* (1991) **10**: 3655 - 9 и Traunecker et al., *Int. J. Cancer (Suppl.)* (1992) **7**: 51 - 2), получают с применением стандартных технологий молекулярной биологии в соответствии с технологическими указаниями.

Описываемые авторами антитело или антигенсвязывающую часть дериватизируют или связывают с другой молекулой (например, другим пептидом или белком). В целом антитела или их части дериватизируют таким

образом, чтобы дериватизация или мечение не имели неблагоприятного влияния на нацеленное связывание. Соответственно, предусматривается, что антитела и части антител согласно настоящему изобретению включают как интактные, так и модифицированные формы описываемых авторами антител. Например, антитело или часть антитела согласно настоящему изобретению функционально связывают (путем химического соединения, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным образом) с одним или несколькими другими молекулярными образованиями, такими как другое антитело (например, биспецифическое антитело или диатело), средство обнаружения, фармацевтическое средство и/или белок или пептид, способный опосредовать ассоциацию антитела или части антитела с другой молекулой (такой как коровья область стрептавидина или полигистидиновая метка).

Один тип дериватизированного антитела получают путем сшивания двух или более антител (одного типа или разных типов, например, для создания биспецифических антител). К подходящим сшивающим агентам относятся те, которые являются гетеробифункциональными и имеют две отдельных реакционноспособных группы, разделенные соответствующим спейсером (например, сложным эфиром *m*-малеимидобензоил-*N*-гидроксисукцинимидом) или гомобифункциональным агентом (например, дисукцинимидилсубератом). Такие линкеры производятся, например, компанией Pierce Chemical Company, Rockford, Иллинойс, США.

В возможном варианте антитело или антигенсвязывающую часть также дериватизируют с химической группой, такой как полиэтиленгликоль (PEG), метильной или этильной группой или углеводной группой. Эти группы применяют для улучшения биологических характеристик антитела, например, для увеличения периода полувыведения из сыворотки.

В возможном варианте описываемые авторами антитело или антигенсвязывающую часть подвергают мечению. В контексте данного описания термины “метка” или “меченый” относятся к включению в антитело другой молекулы. В некоторых вариантах осуществления метка представляет собой обнаружимый маркер, например, включение радиоактивно меченной аминокислоты или присоединение к полипептиду биотинильных компонентов, которые поддаются обнаружению меченым авидином (например, стрептавидином, содержащим флуоресцентный маркер или ферментную

активность, которая поддается обнаружению оптическими или колориметрическими способами). В некоторых вариантах осуществления метка или маркер являются терапевтическими, например, представляют собой лекарственный конъюгат или токсин. Применяют различные способы мечения полипептидов и гликопротеинов, известные среди специалистов в данной области. Примерами меток для полипептидов являются, помимо прочих, следующие: радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентные метки (например, FITC, родамин, люминофоры на основе комплексов лантанидов), ферментные метки (например, пероксидаза хрена, β -галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза), хемилюминесцентные маркеры, биотинильные группы, заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой застежки, сайты связывания для вторичных антител, домены связывания с металлом, эпитопные метки), магнитные агенты, такие как гадолиниевые хелаты, токсины, такие как токсин коклюша, таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубицин, даунорубицин, дигидрокси антрациндион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол и пуромицин и их аналоги и гомологи. В некоторых вариантах осуществления метки присоединяют спейсерными плечами разной длины для уменьшения возможного стерического несоответствия.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающую часть, как описано авторами, конъюгируют с цитотоксическим агентом для образования иммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающая часть в соответствии с настоящим изобретением конъюгируют с радиоизотопом.

В определенных вариантах осуществления описанные авторами антитела присутствуют в нейтральной форме (включая цвиттер-ионные формы) или как положительно или отрицательно заряженные виды. В некоторых вариантах осуществления антитела образуют комплекс с противоионом для образования фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированная терапия

Помимо способов монотерапии, включающей применение антитела против NKG2A, настоящее изобретение обеспечивает комбинированную терапию, которая включает применение антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части в комбинации с (1) антителом против PD-1, (2) антителом против PD-L1, (3) антителом против EGFR, (4) антителом против HER2 или (5) любой их комбинацией. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает:

- а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть и
- б) антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть.

В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает:

- а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть и
- б) антитело против EGFR или против HER2 или его антигенсвязывающую часть.

В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает:

- а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть,
- б) антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть и
- в) антитело против EGFR или против HER2 или его антигенсвязывающую часть.

Антитело против NKG2A, антитело против PD-1, антитело против PD-L1, антитело против EGFR и/или антитело против HER2 могут быть антителом к вышеупомянутой мишени, как описывается авторами. Комбинированная терапия возможна в форме, например, способа лечения с применением вышеупомянутых антител или антигенсвязывающих частей или фармацевтической композиции, включающей вышеупомянутые антитела или антигенсвязывающие части.

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2), и

б) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, достарлимаб, mAb3 или ретифанлимаб).

5 В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

б) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб).

10 В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

15 б) антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, цетуксимаб, панитумумаб, футуксимаб, модотуксимаб или футуксимаб + модотуксимаб).

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

20 а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

б) антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, трастузумаб, маргетуксимаб, трастузумаб дерукстекан или трастузумаб эмтанзин).

25 В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

30 б) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, достарлимаб, mAb3 или ретифанлимаб), и

в) антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, цетуксимаб, панитумумаб, футуксимаб, модотуксимаб или футуксимаб + модотуксимаб).

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

5 б) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб), и

в) антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, цетуксимаб, панитумумаб, футуксимаб, модотуксимаб или футуксимаб + модотуксимаб).

10 В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

15 б) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, достарлимаб, mAb3 или ретифанлимаб), и

в) антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, трастузумаб, маргетуксимаб, трастузумаб дерукстекан или трастузумаб эмтанзин).

20 В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

а) антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

25 б) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб), и

в) антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами (например, трастузумаб, маргетуксимаб, трастузумаб дерукстекан или трастузумаб эмтанзин).

30 В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

(1) mAb1 и (2) mAb3;

(1) mAb1 и (2) пембролизумаб;

(1) mAb1 и (2) цетуксимаб;

(1) mAb1 и (2) футуксимаб + модотуксимаб;

- (1) mAb1 и (2) авелумаб;
 (1) mAb1, (2) mAb3 и (3) футуксимаб + модотуксимаб;
 (1) mAb1, (2) mAb3 и (3) маргетуксимаб;
 (1) mAb1, (2) ретифанлимаб и (3) маргетуксимаб;
 5 (1) mAb1, (2) пембролизумаб и (3) трастузумаб;
 (1) mAb1, (2) ниволумаб и (3) трастузумаб;
 (1) mAb1, (2) пембролизумаб и (3) футуксимаб + модотуксимаб;
 (1) mAb1, (2) ниволумаб и (3) футуксимаб + модотуксимаб;
 (1) mAb1, (2) ниволумаб и (3) цетуксимаб; или
 10 (1) mAb1, (2) пембролизумаб и (3) цетуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция включает антитела или антигенсвязывающие части с шестью CDR, VH и VL или HC и LC вышеупомянутых антител.

- Последовательностями для вышеупомянутых антител являются, например,
 15 те, которые представлены в **Таблице 4**. Номера SEQ ID NO для этих последовательностей присваиваются, как показано ниже в **Таблице 1**:

Таблица 1. Идентификаторы последовательностей антител

Антитело	SEQ ID NO									
	H- CDR1	H- CDR2	H- CDR3	L- CDR1	L- CDR2	L- CDR3	VH	VL	HC	LC
NKG2A										
mAb1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
mAb2	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PD-1										
ниволумаб	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
пембролизумаб	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
цемиплимаб	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
достарлимаб	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
mAb3	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
ретифанлимаб	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
PD-L1										
атезолизумаб	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
авелумаб	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
дурвалумаб	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
EGFR										
цетуксимаб	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
панитумумаб	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130
футуксимаб	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
модотуксимаб	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150
HER2										
трастузумаб	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
маргетуксимаб	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

5 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

15 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

20 - антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитело, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

30 В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ

ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно;

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и антитело против HER2, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 71 - 76, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно;

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую

часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно; и антитело против HER2, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; и антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно;

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; и антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; и антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно.

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 151 - 156, соответственно;

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и антитело против HER2, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно.

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 151 - 156, соответственно;

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно; и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно; и антитело против HER2, включающее

аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно.

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

5 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

15 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

25 - антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитело, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

30 В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитело или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно; и нацеленную против EGFR комбинацию, включающую антитело, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитело, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности

H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;

5 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую
10 часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ
15 ID NO: 39 и 40, соответственно; и антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно.

В определенных вариантах осуществления средство комбинированной терапии или композиция согласно настоящему изобретению включает:

20 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно; и антитело против
25 EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;

- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 27 и
30 28, соответственно; и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно; или

- антитело против NKG2A, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитело против PD-1, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно; и антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно.

Полиспецифические связывающие молекулы

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает полиспецифическую связывающую молекулу, имеющую специфичность связывания (например, включающую антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части в комбинации со специфичностью связывания (1) антитела против PD-1, (2) антитела против PD-L1, (3) антитела против EGFR, (4) антитела против HER2 или (5) любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

- а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части и
- б) антитела против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающей части.

В определенных вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

- а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части,
- б) антитела против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающей части и
- в) антитела против EGFR или против HER2 или его антигенсвязывающей части.

В возможном варианте антитело против NKG2A, антитело против PD-1, антитело против PD-L1, антитело против EGFR и/или антитело против HER2 является антителом к вышеупомянутой мишени, как описывается авторами.

В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

5 а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2), и

б) антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба).

10 В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2), и

б) антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части как описывается авторами (например, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба).

20 В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

25 б) антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба), и

в) антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, цетуксимаба, панитумумаба, футуксимаба, модотуксимаба или футуксимаба + модотуксимаба).

30 В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

б) антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба), и

5 в) антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, цетуксимаба, панитумумаба, футуксимаба, модотуксимаба или футуксимаба + модотуксимаба).

10 В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

15 б) антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, mAb3 или ретифанлимаба), и

в) антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, трастузумаба, маргетуксимаба, трастузумаба дерукстекана или трастузумаба эмтанзина).

20 В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR):

25 а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, mAb1 или mAb2),

б) антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, атезолизумаба, авелумаба или дурвалумаба), и

30 в) антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами (например, трастузумаба, маргетуксимаба, трастузумаба дерукстекана или трастузумаба эмтанзина).

В некоторых вариантах осуществления полиспецифическая связывающая молекула обладает специфичностью связывания (например, включает антигенсвязывающие части, такие как антигенсвязывающие домены, включающие шесть CDR или VH и VL):

(1) mAb1 и (2) mAb3;

(1) mAb1 и пембролизумаба;

(1) mAb1 и (2) цетуксимаба;

(1) mAb1 и (2) футуксимаба + модотуксимаба;

5 (1) mAb1 и (2) авелумаба;

(1) mAb1, (2) mAb3 и (3) футуксимаба + модотуксимаба;

(1) mAb1, (2) mAb3 и (3) маргетуксимаба

(1) mAb1, (2) ретифанлимаба и (3) маргетуксимаба;

(1) mAb1, (2) пембролизумаба и (3) трастузумаба;

10 (1) mAb1, (2) ниволумаба и (3) трастузумаба;

(1) mAb1, (2) пембролизумаба и (3) футуксимаба + модотуксимаба;

(1) mAb1, (2) ниволумаба и (3) футуксимаба + модотуксимаба;

(1) mAb1, (2) ниволумаба и (3) цетуксимаба или

(1) mAb1, (2) пембролизумаба и (3) цетуксимаба.

15 Полиспецифические связывающие молекулы известны среди специалистов в данной области, и примеры различных типов полиспецифических связывающих молекул представлены в других разделах данного документа. Такие полиспецифические (например, биспецифические или триспецифические) связывающие молекулы охватываются средствами терапии согласно настоящему
20 изобретению.

Молекулы нуклеиновых кислот и векторы

Также описываются молекулы нуклеиновых кислот и последовательности антител или их антигенсвязывающих частей, описываемых авторами. В некоторых вариантах осуществления разные молекулы нуклеиновых кислот
25 кодируют аминокислотные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи антител или антигенсвязывающих частей. В других вариантах осуществления одна и та же молекула нуклеиновой кислоты кодирует аминокислотные последовательности тяжелой цепи и легкой цепи антител или антигенсвязывающих частей.

30 Ссылка на нуклеотидную последовательность охватывает комплементарную ей последовательность, если не указано иное. Таким образом, ссылку на нуклеиновую кислоту, имеющую конкретную последовательность, следует понимать как охватывающую ее комплементарную цепь, с комплементарной ей последовательностью. Термин “полинуклеотид” в данном

контексте означает полимерную форму нуклеотидов, имеющих длину по меньшей мере 10 нуклеотидов – либо рибонуклеотидов, либо дезоксирибонуклеотидов, или модифицированной формы любого из типов нуклеотида. Термин включает одно- и двухцепочечные формы.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает молекулу нуклеиновой кислоты, включающую нуклеотидную последовательность, которая кодирует тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть, или нуклеотидную последовательность, которая кодирует легкую цепь или ее антигенсвязывающую часть, или обе
10 последовательности антитела или его антигенсвязывающей части, как описано авторами.

Настоящее изобретение также обеспечивает нуклеотидные последовательности, которые по меньшей мере на 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % или 99 % идентичны нуклеотидной последовательности,
15 кодирующей аминокислотную последовательность, выбранную из группы, к которой относятся SEQ ID NO: 7 - 10, 17 - 20, 27 - 30, 37 - 40, 47 - 50, 57 - 60, 67 - 70, 77 - 80, 87 - 90, 97 - 100, 107 - 110, 117 - 120, 127 - 130, 137 - 140, 147 - 150, 157 - 160 или 167 - 170. Термин “процент идентичности последовательностей” в контексте нуклеиновокислотных последовательностей относится к остаткам в
20 двух последовательностях, которые являются одинаковыми при сопоставлении на максимальное соответствие. В возможных вариантах длина сравнения идентичности последовательностей охватывает по меньшей мере приблизительно девять нуклеотидов, обычно по меньшей мере приблизительно 18 нуклеотидов, еще чаще – по меньшей мере приблизительно 24 нуклеотида, как правило, по меньшей мере приблизительно 28 нуклеотидов, еще чаще – по
25 меньшей мере приблизительно 32 нуклеотида, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 36, 48 или более нуклеотидов. Существует множество разных известных специалистам в данной области алгоритмов, которые применяют для измерения идентичности нуклеотидных последовательностей.
30 Например, полинуклеотидные последовательности сравнивают, применяя FASTA, Gap или Bestfit, которые являются программами, включенными в пакет Wisconsin Package, версия 10.0, Genetics Computer Group (GCG), Madison, Висконсин, США. FASTA, включающий, например, программы FASTA2 и FASTA3, обеспечивающие выравнивание и определение процента идентичности

последовательностей участков наибольшего совпадения между запрашиваемой и
искомой последовательностями (см., например, Pearson, *Methods Enzymol.* (1990)
183: 63 - 98; Pearson, *Methods Mol. Biol.* (2000) **132**: 185 - 219; Pearson, *Methods*
Enzymol. (1996) **266**: 227 - 58; и Pearson, *J. Mol. Biol.* (1998) **276**: 71 - 84;
5 включенные в данный документ путем ссылки). Если не указано иное,
используют параметры по умолчанию для конкретной программы или
алгоритма. Например, процент идентичности последовательностей между
нуклеиновокислотными последовательностями определяют при помощи
программы FASTA с ее параметрами по умолчанию (длина слова 6 и NOPAM
10 фактор для оценочной матрицы) или при помощи программы Gap с ее
параметрами по умолчанию, как предусмотрено в GCG версии 6.1, включенной в
данный документ путем ссылки.

В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления молекулы
нуклеиновых кислот могут быть выделенными. Молекулы нуклеиновых кислот,
15 указанных авторами как “выделенные” или “очищенные”, являются
нуклеиновыми кислотами, которые (1) были отделены от нуклеиновых кислот
геномной ДНК или клеточной РНК источника их происхождения; и/или (2) не
встречаются в природе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает вектор,
20 подходящий для экспрессии одной или обеих цепей антитела или его
антигенсвязывающей части, как описывается авторами. Термин “вектор” в
контексте данного описания означает а молекулу нуклеиновой кислоты,
способную транспортировать другую нуклеиновую кислоту, с которой она
связана. В некоторых вариантах осуществления вектор является плазмидой, т. е.,
25 круговой двухцепочечной частью ДНК, в которую вшиты дополнительные
сегменты ДНК. Кроме того, некоторые векторы способны направлять
экспрессию генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы
указываются авторами как “рекомбинантные векторы экспрессии” (или просто
“векторы экспрессии”).

30 Настоящее изобретение обеспечивает векторы, включающие молекулы
нуклеиновых кислот, которые кодируют тяжелую цепь, легкую цепь, или и
тяжелую, и легкую цепи антитела, как описывается авторами, или его
антигенсвязывающую часть. В определенных вариантах осуществления вектор
согласно настоящему изобретению включает описанную авторами молекулу

нуклеиновой кислоты. Настоящее изобретение также обеспечивает векторы, включающие молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют слитые белки, модифицированные антитела, фрагменты антител и их зонды. В возможном варианте вектор также включает последовательность контроля экспрессии.

5 Термин “последовательность контроля экспрессии” в контексте данного описания означает полинуклеотидные последовательности, необходимые для осуществления экспрессии и обработки кодирующих последовательностей, с которыми они сшиты. Последовательности контроля экспрессии включают соответствующие последовательности инициации и терминации транскрипции, 10 промотор и энхансер; эффективные сигналы процессинга РНК, такие как сигналы сплайсинга и полиаденилирования; последовательности, стабилизирующие цитоплазматическую мРНК; последовательности, усиливающие эффективность трансляции (т. е., консенсусную последовательность Козака); последовательности, повышающие стабильность 15 белка; и, в случае надобности, последовательности, повышающие секрецию белка. Такие контрольные последовательности носят различный характер в зависимости от организма-хозяина; у прокариотов такие контрольные последовательности, как правило, включают промотор, сайт рибосомного связывания и последовательность терминации транскрипции; у эукариотов, как 20 правило, такие контрольные последовательности включают промоторы и последовательность терминации транскрипции. Термин “контрольные последовательности” охватывает, как минимум, все компоненты, присутствие которых является необходимым для экспрессии и процессинга, и также охватывает дополнительные компоненты, присутствие которых дает 25 преимущество, например, лидерные последовательности и последовательности партнеров по слиянию.

В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты, как описывается авторами, включает нуклеотидную последовательность, кодирующую домен VH из антитела или антигенсвязывающей части, как 30 описывается авторами, соединенную внутри рамки с нуклеотидной последовательностью, кодирующей константную область тяжелой цепи из любого источника. Подобным образом молекула нуклеиновой кислоты, как описывается авторами, в возможном варианте включает нуклеотидную последовательность, кодирующую домен VL из антитела или

антигенсвязывающей части, как описывается авторами, соединенную внутри рамки с нуклеотидной последовательностью, кодирующей константную область легкой цепи из любого источника.

В еще одном возможном аспекте настоящего изобретения молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют VH и/или VL, “преобразуются” в гены антител полной длины. В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют домены VH или VL, преобразуются в гены антител полной длины путем вставки в вектор экспрессии, уже кодирующий константную область тяжелой цепи (CH) или константную область легкой цепи (CL), соответственно, таким образом, чтобы сегмент VH функционально связывался с сегментом(ами) CH в пределах вектора, и/или сегмент VL функционально связывался с сегментом CL в пределах вектора. В другом аспекте молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют домены VH и/или VL, преобразуются в гены антител полной длины путем связывания, например, сшивания, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей домен VH и/или VL, с молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей область CH и/или CL, с применением стандартных технологий молекулярной биологии. Молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют тяжелые и/или легкие цепи полной длины, могут быть экспрессированы из клетки, в которую они были введены, и антитело выделяют.

В некоторых вариантах осуществления каркасная(ые) область(и) подвергаются мутации, таким образом, чтобы полученные в результате каркасная(ые) область(и) имели аминокислотную последовательность соответствующего гена зародышевой линии. Мутация возможна в каркасной области или константной области, например, для увеличения периода полувыведения антитела. См., например, Публикацию PCT WO 00/09560. Также возможна мутация в каркасной области или константной области для изменения иммуногенности антитела и/или для обеспечения сайта ковалентного или нековалентного связывания с другой молекулой. В соответствии с настоящим изобретением, антитело поддается мутациям в любой одной или нескольких из CDR или каркасных областей вариабельного домена или в константной области.

Клетки-хозяева и способы получения антител и композиций антител

Также описываются способы получения средств комбинированной терапии (например, композиций) согласно настоящему изобретению. Один вариант

осуществления касается способа получения антител, как описывается авторами, который включает рекомбинантные клетки-хозяева, способные экспрессировать антитела, культивирование вышеупомянутых клеток-хозяев в условиях, подходящих для экспрессии антител, и выделение полученных в результате антител. Антитела, продуцируемые путем такой экспрессии в таких рекомбинантных клетках-хозяевах, указываемые авторами как “рекомбинантные антитела”. Также описаны клетки, являющиеся потомством таких клеток-хозяев, и антитела, ими продуцируемые.

Термин “рекомбинантная клетка-хозяин” (или просто “клетка-хозяин”) в контексте данного описания означает клетку, в которую был введен рекомбинантный вектор экспрессии. По определению рекомбинантная клетка-хозяин не встречается в природе. Настоящее изобретение обеспечивает клетки-хозяева, которые в возможных вариантах включают, например, вектор, описываемый авторами. Настоящее изобретение также обеспечивает клетки-хозяева, включающие, например, нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть, нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь или ее антигенсвязывающую часть, или обе из них, антитела или его антигенсвязывающей части, как описывается авторами. Следует понимать, что термины “рекомбинантная клетка-хозяин” и “клетка-хозяин” означают не только клетку конкретного субъекта, но и потомство такой клетки. Поскольку возможны определенные модификации в последующих поколениях вследствие мутации или влияния окружающей среды, такое потомство фактически может не быть идентичным родительской клетке, но все же охватывается термином “клетка-хозяин” в контексте данного описания.

Молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют антитела или их антигенсвязывающие части, как описано авторами, и векторы, включающие эти молекулы нуклеиновых кислот, применяют для трансфекции подходящей клетки-хозяина млекопитающего, растения, бактерии или дрожжей. Преобразование возможно с применением любого известного способа введения полинуклеотидов в клетку-хозяин. Способы введения гетерологичных полинуклеотидов в клетки млекопитающих общеизвестны среди специалистов в данной области и включают опосредованную декстраном трансфекцию, осаждение фосфата кальция, опосредованную полибренном трансфекцию,

слияние протопластов, электропорацию, инкапсуляцию полинуклеотида(ов) в липосомах и прямую микроинъекцию ДНК в ядра. Кроме того, возможно введение молекул нуклеиновых кислот в клетки млекопитающих при помощи виртуальных векторов.

5 Существует вероятность различий в профилях гликозилирования между антителами, экспрессируемыми разными линиями клеток или в организмах трансгенных животных. Однако все антитела, кодируемые предлагаемыми авторами молекулами нуклеиновых кислот, или включающие предлагаемые авторами аминокислотные последовательности, составляют часть настоящего
10 изобретения независимо от состояния гликозилирования антител, в более общих чертах – независимо от присутствия или отсутствия посттрансляционной(ых) модификации(й).

 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение касается способа получения композиции антител, включающей антитело против NKG2A
15 или его антигенсвязывающую часть и антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, причем способ включает:

 - обеспечение первой и второй клеток-хозяев, причем первая клетка-хозяин способна экспрессировать антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, а вторая клетка-хозяин
20 способна экспрессировать антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами,

 - культивирование первой и второй клеток-хозяев в условиях, подходящих для экспрессии антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части и антитела против PD-1 или против PD-L1 или его
25 антигенсвязывающей части, и

 - выделение полученных в результате антител.

 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение касается способа получения композиции антител, включающей антитело против NKG2A
30 или его антигенсвязывающую часть, антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть и антитело против EGFR или против HER2 или его антигенсвязывающую часть, причем способ включает:

 - обеспечение первой, второй и третьей клеток-хозяев, причем первая клетка-хозяин способна экспрессировать антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, вторая клетка-хозяин

способна экспрессировать антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и третья клетка-хозяин способна экспрессировать антитело против EGFR или против HER2 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами,

5 - культивирование первой, второй и третьей клеток-хозяев в условиях, подходящих для экспрессии антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающей части и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, и

10 - выделение полученных в результате антител.

Настоящее изобретение также обеспечивает клетки-хозяева, включающие:

15 - нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть, нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь или его антигенсвязывающую часть, или обе из них, антитела против NKG2A или антигенсвязывающей части, как описывается авторами, и нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть, нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь или ее антигенсвязывающую часть, или обе из них, антитела против -PD-1 или PD-L1, как описывается авторами; или

20 - нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть, нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь или ее антигенсвязывающую часть, или обе из них, антитела против NKG2A или антигенсвязывающей части, как описывается авторами; нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть, нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь или ее антигенсвязывающую часть, или обе из них, антитела против -PD-1 или PD-L1, как описывается авторами; и нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть, нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь или ее антигенсвязывающую часть, или обе из них, антитела против EGFR или против HER2, как описывается авторами.

Фармацевтические композиции

Еще один аспект настоящего изобретения касается фармацевтической композиции, включающей в качестве активных ингредиентов (например, в качестве единственных активных ингредиентов):

- 5 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами;
- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами;
- 10 - антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и антитело против EGFR или против HER2 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами; или
- антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, антитело против PD-1 или PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и антитело против EGFR
- 15 или против HER2 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами.

В некоторых аспектах фармацевтическая композиция включает полиспецифическую связывающую молекулу (например, полиспецифическую

20 связывающую молекулу, которая обладает специфичностью связывания антитела против NKG2A, как описывается авторами, и антитела против PD-1 или против PD-L1, как описывается авторами; или антитела против NKG2A, антитела против PD-1 или против PD-L1 и антитело против EGFR или против HER2, как описывается авторами).

25 Еще один аспект настоящего изобретения касается фармацевтической композиции, включающей в качестве активного ингредиента (или в качестве единственного активного ингредиента) средство монотерапии или комбинированной терапии согласно настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция дополнительно может включать

30 фармацевтически приемлемое формообразующее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции предназначены для ослабления, профилактики и/или лечения рака, например, описанного в данном документе рака. В определенных вариантах осуществления рак поражает ткань, такую как кожу, легкое, кишечник, толстую кишку, яичник, головной мозг,

предстательную железу, почку, мягкие ткани, кроветворную систему, голову и шею, печень, кость, мочевой пузырь, молочную железу, желудок, матку, шейку матки и поджелудочную железу.

5 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают одно или несколько антител, антигенсвязывающие части, композиции антител или полиспецифические связывающие молекулы, как описывается авторами. В некоторых вариантах осуществления композиция включает два описываемых авторами антитела или их антигенсвязывающие части. В 10 некоторых вариантах осуществления композиция включает три антитела, как описывается авторами, или их антигенсвязывающие части. В некоторых вариантах осуществления композиция включает средство монотерапии или комбинированной терапии, как описывается авторами.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает средство монотерапии или комбинированной терапии согласно 15 настоящему изобретению и один или несколько дополнительных агентов, выбранных, например, из иммуностимулирующих агентов, вакцин, химиотерапевтических средств, противоопухолевых средств, антиангиогенных средств и ингибиторов тирозинкиназы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция 20 предназначена для ослабления, профилактики и/или лечения нарушения, заболевания или состояния с целью улучшения или замедления прогрессирования путем модулирования NKG2A, PD-1, PD-L1, EGFR, HER2 или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для ослабления, профилактики и/или лечения рака. В 25 некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для активации иммунной системы.

Как правило, средства терапии и комбинации согласно настоящему изобретению являются подходящими для введения в качестве одной или нескольких композиций в сочетании с одним или несколькими фармацевтически 30 приемлемыми формообразующими, например, как описывается ниже.

Термин “формообразующее” применяется авторами для описания любого ингредиента, отличного от соединения(й) согласно настоящему изобретению. Выбор формообразующего(их) в значительной степени зависит от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние формообразующего на

растворимость и стабильность и характер дозированной формы. В контексте данного описания “фармацевтически приемлемое формообразующее” охватывает любые и все растворители, диспергаторы, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т. п., которые являются физиологически совместимыми. Некоторыми примерами фармацевтически приемлемых формообразующих являются вода, солевой раствор, фосфатно-буферный раствор, декстроза, глицерин, этанол и т. п., а также их комбинации. Во многих случаях предпочтение отдают включению в композицию изотонических агентов, например, сахаров, многоатомных спиртов, таких как маннит, сорбит, или хлорида натрия. Дополнительными примерами фармацевтически приемлемых веществ являются смачивающие агенты или незначительное количество вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты или эмульгаторы, консерванты или буферы, которые продлевают срок хранения или повышают эффективность антителя.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению и способы их приготовления станут очевидными для специалистов в данной области. Такие композиции и способы их приготовления описываются, например, в публикации *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995). Фармацевтические композиции предпочтительно производят в соответствии с условиями НПП (надлежащей производственной практики).

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению приготавливают, упаковывают или продают без упаковки, в форме единичной дозы или множества единичных доз. В контексте данного описания “единичная доза” представляет собой отдельное количество фармацевтической композиции, включающей заданное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента, как правило, равняется дозе активного ингредиента, которая должна вводиться субъекту, или подходящую часть такой дозы, например, половину или треть такой дозы.

Рецептуры фармацевтической композиции, подходящей для парентерального введения, как правило, включают активный ингредиент в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический солевой раствор. Такие рецептуры

приготавливают, упаковывают или продают в форме, подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения. Рецептуры для инъекций приготавливают, упаковывают или продают в единичной дозированной форме, например, в ампулах, или в многодозовых контейнерах, содержащих консервант.

5 Рецептуры для парентерального введения включают, помимо прочих, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных основах, пасты и т. п. В возможных вариантах такие рецептуры также включают один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, помимо прочих, суспендирующие агенты, стабилизаторы или диспергаторы. В некоторых вариантах

10 осуществления рецептуры для парентерального введения активный ингредиент обеспечивают в сухой (т. е., порошковой или гранулированной) форме для восстановления влагосодержания подходящей основой (например, стерильной апиrogenной водой) перед парентеральным введением восстановленной композиции. Рецептуры для парентерального введения также включают водные

15 растворы, которые могут содержать формообразующие, такие как соли, углеводы и буферы (предпочтительно до уровня рН от 3 до 9), но для некоторых случаев применения более соответствующей рецептурой является стерильный неводный раствор или высушенная форма, предназначенная для применения в сочетании с подходящей основой, такой как стерильная, апиrogenная вода.

20 Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие дозированные формы в случае необходимости соответствующим образом буферизируют. К другим подходящим рецептурам для парентерального введения относятся те, которые включают

25 активный ингредиент в микрокристаллической форме или в липосомном препарате.

Терапевтическое применение антител и композиций согласно настоящему изобретению

В некоторых вариантах осуществления средства терапии и композиции

30 согласно настоящему изобретению применяют для усиления или активации иммунной системы у пациента (например, млекопитающего, такого как человек), который в этом нуждается. В определенных вариантах осуществления пациент имеет подавленный иммунитет. В определенных вариантах осуществления врач может повысить противораковую активность собственной иммунной системы

пациента путем введения средства терапии или композиции, как описывается авторами. Например, врач может повысить противоопухолевую активность у пациента путем введения средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами (последовательно или одновременно).

В определенных вариантах осуществления средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению предназначены для применения в лечении рака. Рак может поражать одну или несколько тканей, таких как кожа, легкое, кишечник, толстая кишка, яичник, головной мозг, предстательная железа, почка, мягкие ткани, кровеносная система, голова и шея, печень, кость, мочевой пузырь, молочная железа, желудок, матка, шейка матки и поджелудочная железа.

В некоторых вариантах осуществления к видам рака, поддающимся лечению средствами терапии и композициями согласно настоящему изобретению, относятся, например, меланома (например, запущенная или метастатическая меланома), рак базальных клеток кожи, глиобластома, глиома, глиосаркома, астроцитомы, менингиома, нейробластома, аденокарцинома, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак носоглотки, рак молочной железы, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак легкого), рак пищевода, рак желудочно-пищеводного соединения, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, первичный перитонеальный рак, рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчных путей, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальная карцинома, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак мочевого пузыря, рак верхних мочевыводящих путей, рак уротелия, почечноклеточная карцинома, рак почки, мочевого пузыря, рак шейки матки, рак предстательной железы, фибросаркома, липосаркома, рабдомиосаркома, остеосаркома, гистиоцитомы, рак поджелудочной железы, эндометриальный рак, рак аппендикса, карцинома из клеток Меркеля, множественная миелома, саркомы, хориокарцинома, эритролейкемия, острый лимфобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, мелкоклеточная

лимфоцитарная лимфома, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, моноцитарная лимфома, ТЛВЧ-ассоциированный Т-клеточный лейкоз / лимфома, мезотелиома и солидные опухоли. Рак может быть, например, на ранней, средней и поздней стадии, местнораспространенным, на запущенной или метастатической стадии, может быть рецидивным и не поддающимся лечению и/или непереносимым другие терапевтические агенты (например, другие терапевтические агенты, нацеленные на один или несколько объектов действия терапевтического агента или композиции, ингибиторы контрольных точек или стандарт лечения рака) или при недоступности стандартных средств терапии. В некоторых вариантах осуществления рак может быть не подлежащим хирургическому вмешательству из-за противопоказаний или неоперабельности опухоли.

В некоторых возможных вариантах осуществления состояния, которые поддаются лечению средствами терапии и композициями согласно настоящему изобретению, включают, например, рак желудка и колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак желудка или колоректальный рак является метастатическим, местнораспространенным или неоперабельным.

В некоторых вариантах осуществления рак желудка является (1) неоперабельным, (2) местнораспространенным или метастатическим, (3) HER2⁺ или (4) любой комбинацией (например, всеми) из (1) - (3). В дополнительном или альтернативном варианте пациент с раком желудка мог получать стандартную терапию в качестве лечения первой линии (например, цитотоксическую химиотерапию, трастузумаб и/или пембролизумаб). В определенных вариантах осуществления средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению (например, нацеленные на NKG2A, PD-1 и HER2, такие как mAb1 + mAb3 + маргетуксимаб) применяют для лечения местнораспространенного неоперабельного или метастатического HER2⁺ рака желудка, например, в случаях неудачной стандартной терапии первой линии, такой как цитотоксическая химиотерапия, трастузумаб и/или пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению (например, нацеленные на NKG2A, PD-1 и HER2, такие как mAb1 + пембролизумаб + трастузумаб) применяют для лечения местнораспространенного неоперабельного или метастатического HER2⁺ рака

гастроэзофагеального соединения (GEJ) и аденокарциномы желудка (GA)., например, в случаях неудачной стандартной терапии первой линии, такой как цитотоксическая химиотерапия, трастузумаб и/или пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления колоректальный рак является (1) метастатическим, (2) не подлежащим хирургическому вмешательству из-за медицинских противопоказаний или неоперабельности опухоли, (3) имеющим низкий статус микросателлитной нестабильности согласно институциональным директивам или директивам от Колледжа американских патологов, например, раком с высокочастотной микросателлитной нестабильностью (MSI-H), (4) любой комбинацией (например, всеми) из (1) - (3). В дополнительном или альтернативном варианте пациент с колоректальным раком является пациентом (I) без мутаций RAS (KRAS и NRAS) в любом из следующих кодонов: кодонах 12 и 13 в экзоне 2, кодонах 59 и 61 в экзоне 3 и кодонах 117 и 146 в экзоне 4; и/или (II) без мутации BRAF V600E. В определенных вариантах осуществления средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению (например, нацеленные на NKG2A, PD-1 и EGFR, такие как mAb1 + mAb3 + футуксимаб + модотуксимаб) применяют для лечения метастатического колоректального рака. В определенных вариантах осуществления средства терапии или композиции mAb1 и пембролизумаба применяют для лечения колоректального рака, в частности, MSI-H/dMMR местнораспространенного неоперабельного или метастатического колоректального рака (МКРР).

В некоторых вариантах осуществления средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению применяют для лечения популяции пациентов, как описано в Примере 10.

В некоторых вариантах осуществления описанные авторами средства терапии или композиции способны подавлять рост опухоли и/или вызывать регрессию роста опухоли *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления описанные авторами средства терапии или композиции способны замедлять или обращать метастазирование у страдающего от рака пациента. В некоторых вариантах осуществления описанные авторами средства терапии или композиции способны продлевать в выживании страдающего от рака пациента. Также предусматривается любая комбинация вышеупомянутых свойств.

В некоторых вариантах осуществления средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению применяют в лечении иммунного нарушения.

В некоторых вариантах осуществления средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению применяют для лечения пациента с ослабленным иммунитетом или подверженного риску такого ослабления (например, вследствие химиотерапии или лучевой терапии). В некоторых вариантах осуществления средства терапии или композиции применяют для расширения стволовых клеток у пациента после трансплантации стволовых клеток.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии или композиция предназначена для применения в лечении вирусных и/или паразитарных инфекций, например, при которых патогены подавляют иммунный ответ хозяина. Патогеном может быть, например, ВИЧ, гепатит (А, В или С), вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ), аденовирус, флавивирус, ЕСНО-вирус, риновирус, коксаки-вирус, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус свинки, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус вакцины, Т-лимфотропный вирус человека (ТЛВЧ), цитомегаловирус человека (ЦМВ), вирус денге, вирус моллюска, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус Джона Каннингема (JC), арбовирусный вирус энцефалита, вирус иммунодефицита обезьян (ВИО), грипп, герпес, лямблия, малярия, лейшмания, золотистый стафилококк или синегнойная палочка.

Термины “лечить” и “лечение” относятся к способу ослабления или устранения биологического нарушения и/или по меньшей мере одного из его сопутствующих симптомов. В контексте данного описания “ослабление” заболевания, нарушения или состояния означает снижение тяжести и/или частоты возникновения симптомов заболевания, нарушения или состояния. Дальнейшие ссылки на “лечение” в данном документе включают радикальное, паллиативное и профилактическое лечение.

“Терапевтически эффективное количество” означает вводимое количество терапевтического агента, которое в определенной степени облегчает один или несколько из симптомов подвергаемого лечению нарушения. Терапевтически эффективное количество противоракового терапевтического агента ведет, например, к замедлению роста опухоли, уменьшению размеров опухоли, повышению выживаемости, удалению раковых клеток, замедлению или снижению прогрессирования заболевания, устранению метастазов или другим

клиническим результатам, желательным с точки зрения медицинских работников. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению ведет к улучшению частоты объективных ответов, улучшению частоты
5 клинической эффективности, улучшению длительности ответа, увеличению выживаемости без прогрессирования и увеличению общей выживаемости, например, по сравнению с не подвергнутыми лечению пациентами.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии, как описывается авторами, вводят в одной композиции. В других вариантах осуществления
10 средство терапии (например, комбинированной терапии) вводят в более чем одной композиции. Например, средство комбинированной терапии, включающее антитело против NKG2A, антитело против PD-1 или против PD-L1 и антитело против EGFR или против HER2 предполагает введение одной композиции, включающей все три антитела, композиции, включающей два антитела, и
15 композиции, включающей одно антитело, или отдельной композиции для каждого антитела. В случае, когда предусмотрено более одной композиции, композиции вводят одновременно, последовательно, отдельно или в любой их комбинации.

В возможных вариантах средства терапии или композиции согласно
20 настоящему изобретению вводят без дополнительного терапевтического лечения, т. е., в качестве отдельной терапии (монотерапии). В альтернативном варианте лечение с применением средства терапии или комбинации может включать лечение с применением по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, например, еще одного иммуностимулирующего агента,
25 противоракового средства (например, химиотерапевтического агента, противоопухолевого средства, антиангиогенного средства или ингибитора тирозинкиназы) или вакцины (например, противоопухолевой вакцины).

В некоторых вариантах осуществления средство терапии или композицию вводят совместно или рецептируют с другим медикаментом / лекарственным
30 средством для лечения рака. Дополнительное терапевтическое лечение включает, например, иммуностимулирующие агенты, вакцины, химиотерапевтические средства, противоопухолевое средство, антиангиогенное средство, ингибитор тирозинкиназы и/или лучевую терапию. В некоторых

вариантах осуществления дополнительное терапевтическое лечение включает другое противораковое антитело.

5 Фармацевтические изделия, включающие средства терапии или композиции, как описывается авторами, и по меньшей мере один другой агент (например, химиотерапевтическое, противоопухолевое или антиангиогенное средство) применяют в качестве комбинированного лечения для
10 одновременного, отдельного или последовательного введения при терапии рака. Другой агент может быть любым агентом, подходящим для лечения конкретного рака, например, агентом, выбранным из группы, к которой относятся алкилирующие агенты, например, производные платины, такие как цисплатин, карбоплатин и/или оксалиплатин; растительные алкалоиды, например, паклитаксел, доцетаксел и/или иринотекан; противоопухолевые антибиотики, например, доксорубицин (адриамицин), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон, дактиномицин, блеомицин, актиномицин,
15 лютеомицин и/или митомицин; ингибиторы топоизомеразы, такие как топотекан; антиметаболиты, например, фтороурацил и/или другие фторопиримидины; FOLFOX; осимертиниб; циклофосфамид; антрациклин; дакарбазин; гемцитабин; или любая их комбинация. В некоторых вариантах осуществления средство терапии или композиция, как описывается авторами, восстанавливает
20 отреагированность на другой агент.

Средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению также применяют в комбинации с другими средствами противораковой терапии, такими как вакцины, цитокины, ингибиторы ферментов, иммуностимулирующие соединения и Т-клеточные терапевтические агенты. В случае вакцины возможна,
25 например, белковая, пептидная или ДНК-вакцина, содержащая один или несколько антигенов, соответствующих конкретному виду рака, который поддается лечению, или вакцина, включающая дендритные клетки вместе с антигеном. Подходящие цитокины включают, например, IL-2, IFN-гамма и GM-CSF. Примером типа ингибитора фермента, обладающего противораковой
30 активностью, является ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), например, 1-метил-D-триптофан (1-D-MT). Также предусматривается адоптивная Т-клеточная терапия, связанная с различными технологиями иммунотерапии, которые включают расширение или инженерию собственных Т-клеток пациента для распознавания и атаки на их опухоли.

Также предусмотрена возможность применения средств терапии или композиций согласно настоящему изобретению в смежной терапии в сочетании с ингибиторами тирозинкиназы. Они являются синтетическими, главным образом производными от хиназолинов низкомолекулярными молекулами, взаимодействующими с внутриклеточным тирозинкиназным доменом рецепторов и ингибируют индуцируемое лигандом фосфорилирование рецептора, например, путем конкуренции с внутриклеточным сайтом связывания Mg-АТФ.

В некоторых вариантах осуществления средство терапии или композицию применяют в комбинации с медикаментом / лекарственным средством, опосредующим активацию иммунной системы, включая, помимо прочих, агент, модулирующий экспрессию или активность A2AR, A1AR, A2BR, A3AR, ADA, ALP, AXL, BTLA, B7-H3, B7-H4, CTLA-4, CD116, CD123, CD27, CD28, CD39, CD40, CD47, CD55, CD73, CD122, CD137, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, CTLA-3, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5), EGFR, FLT3, HER2, NKG2AL, GAL9, GTR, HVEM, LAG-3, LILRB1, LY108, LAIR1, MET, NKG2A, ICOS, IDO, IL2R, IL4R, KIR, LAIR1, PAP, PD-1/PD-L1/PD-L2, OX40, STING, TIGIT, TIM-3, TGFR-beta, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 и TLR10, TNFR2, VEGFR, VEGF, VISTA, LILRB2, CMTM6 и/или 2B4. В определенных вариантах осуществления агент является низкомолекулярным ингибитором. В определенных вариантах осуществления агент является антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, который связывается с одной из вышеупомянутых молекул. Также предусмотрена возможность применения средств терапии или композиции согласно настоящему изобретению в комбинации с цитокином (например, IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 или IL-21), ингибитором EGFR, ингибитором VEGF и т. п.

В контексте данного описания термины “совместное введение” “совместно введенный” и “в комбинации с”, касающиеся средств терапии и композиций согласно настоящему изобретению с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, означают и относятся, включая их, к следующим способам введения:

а) одновременное введение такого средства терапии / композиции согласно настоящему изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты рецептированы в единую

дозированную форму, высвобождающую вышеупомянутые компоненты по сути одновременно в организме вышеупомянутого пациента,

б) по сути одновременное введение такого средства терапии / композиции согласно настоящему изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты рецептированы отдельно один от другого в отдельные дозированные формы, принимаемые вышеупомянутым пациентом практически одновременно, после чего вышеупомянутые компоненты высвобождаются по сути одновременно в организме вышеупомянутого пациента,

в) последовательное введение такого средства терапии / композиции согласно настоящему изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты рецептированы отдельно один от другого в отдельные дозированные формы, принимаемые вышеупомянутым пациентом последовательно со значительным временным интервалом между каждым введением, после чего вышеупомянутые компоненты высвобождаются со значительной разницей во времени в организме вышеупомянутого пациента; и

г) последовательное введение такого средства терапии / композиции согласно настоящему изобретению и терапевтического(их) агента(ов) пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты рецептированы в единую дозированную форму, высвобождающую вышеупомянутые компоненты контролируемым способом, после чего они одновременно, последовательно, и/или с частичным совпадением по времени высвобождаются одновременно и/или в разное время в организме вышеупомянутого пациента, причем каждую часть вводят одинаковым или разными путями.

Следует понимать, что средства терапии и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в соответствии со способом лечения, как описывается авторами, могут быть предназначены для применения в лечении, как описывается авторами, и/или могут быть предназначены для применения в производстве медикамента для лечения, как описывается авторами.

Доза и путь введения

Средства терапии и композиции согласно настоящему изобретению вводят в эффективном количестве для лечения данного состояния, т. е., в дозах и в

течение периодов времени, необходимых для достижения нужного результата. Терапевтически эффективное количество колеблется в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, поддающееся лечению, возраст, пол и масса тела пациента, и от того, вводятся ли антитела в качестве отдельного
5 лечения или в комбинации с одним или несколькими дополнительными способами противоракового лечения.

Режимы дозирования регулируют для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, возможно введение одной болюсной дозы, нескольких разделенных по времени доз или пропорционально уменьшенной или
10 увеличенной дозы согласно потребностям, диктуемым терапевтической ситуацией. Особенно предпочтительно рецептирование парентеральных композиций в форме дозированных единиц для облегчения введения и однородности дозирования. Форма дозированной единицы в контексте данного описания означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве
15 единичных доз для пациентов / субъектов, подлежащих лечению; при этом каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с нужным фармацевтическим носителем. Технические условия для форм дозированных единиц согласно настоящему изобретению, как правило,
20 диктуются (а) уникальными характеристиками терапевтического агента и конкретным терапевтическим или профилактическим эффектом, который должен быть достигнут, и (б) специфическими ограничениями, существующими в области составления такого активного соединения для лечения чувствительности у субъектов, и напрямую зависят от этих факторов.

Таким образом, специалисту в данной области на основании представленного описания станет понятно, что доза и режим дозирования регулируются в соответствии со способами, которые являются общеизвестными среди специалистов в области терапии. То есть, максимальная переносимая доза легко поддается определению, так же, как и эффективное количество,
30 обеспечивающее обнаружимый благоприятный терапевтический эффект для пациента, а также временные требования к введению каждого агента для обеспечения обнаружимого благоприятного терапевтического эффекта для пациента. Соответственно, хотя в данном документе в качестве примеров приведены определенные дозы и режимы введения, эти примеры никоим

образом не ограничивают дозировку и возможные режимы введения пациенту при практическом осуществлении настоящего изобретения.

Следует заметить, что значения доз колеблются в зависимости от типа и тяжести облегчаемого состояния и охватывают единичные и множественные дозы. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта, 5 определенные режимы дозирования подлежат регулированию с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением лица, осуществляющего введение или наблюдение за введением композиций, и изложенные авторами диапазоны доз являются лишь 10 примерами и не предусмотрены для ограничения объема или практического осуществления воплощаемой композиции. Кроме того, режим дозирования с применением композиций согласно настоящему изобретению зависит от различных факторов, включая тип заболевания, возраст, массу тела, пол, медицинское состояние пациента, тяжесть состояния, путь введения и 15 конкретное применяемое антитело. Таким образом, режимы дозирования могут быть разными в широких пределах, но конкретный режим может быть обычным путем определен с применением стандартных способов. Например, дозы регулируют на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, включающих клинические эффекты, такие как токсическое 20 воздействие и/или лабораторные показатели. Таким образом, настоящее изобретение охватывает увеличение дозы для одного пациента, которое определяется специалистом в данной области. Определение соответствующих доз и режимов является общеизвестным в соответствующей области и лежит в пределах компетенции специалиста в данной области после ознакомления с 25 указаниями, раскрываемыми в данном описании.

Эффективное количество для противоопухолевой терапии измеряют по способности к стабилизации прогрессирования заболевания и/или облегчению симптомов у пациента, предпочтительно к инвертированию прогрессирования 30 заболевания, например, путем уменьшения размера опухоли. Способность средства терапии или композиции согласно настоящему изобретению к подавлению опухоли оценивают при помощи *in vitro* анализов, например, как описано в примерах, а также на подходящих животных моделях, позволяющих прогнозировать эффективность в отношении человеческих опухолей. Подходящие режимы дозирования выбирают с целью обеспечения оптимального

терапевтического ответа в каждой конкретной ситуации, например, при введении одной болюсной дозой или в форме непрерывной инфузии, и с возможностью регулирования дозы согласно потребности в каждом случае.

Средства терапии и композиции согласно настоящему изобретению вводят
любым способом, предусмотренным для введения пептидов, белков или антител,
приемлемых в данной области и, как правило, подходящих для парентерального
введения. В контексте данного описания “парентеральное введение” включает
любой путь введения, характеризующийся физическим прорыванием ткани
субъекта и введением через прорыв в ткани, таким образом, как правило,
обеспечивающий прямое введение в систему кровообращения, в мышцу или во
внутренний орган. Парентеральное введение, таким образом, включает, помимо
прочего, введение путем инъекции, путем внесения через хирургический разрез,
путем внесения через нехирургическую рану с проникновением в ткань и т. п. В
частности, предусмотрено, что парентеральное введение включает, помимо
прочего, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, интрастернальную,
интрацистернальную, внутривенную, внутриартериальную, интратекальную,
внутриуретральную, внутричерепную, внутриопухолевую и внутрисуставную
инъекцию или инфузию. Конкретные варианты осуществления включают
внутривенный и подкожный пути. В некоторых вариантах осуществления
введение является внутривенной инъекцией, например, внутривенной инфузией.

В некоторых вариантах осуществления средства терапии и композиции
согласно настоящему изобретению вводят в соответствии с типичным режимом
дозирования, описанным в Примере 10, например, в связи с Частями 1a, 1b, 2a и
2b описанного клинического исследования.

Например, в определенных вариантах осуществления антитело против
NKG2A или антигенсвязывающую часть вводят в дозе 8, 20, 100, 300, 750 или
1500 мг или в дозе 8 - 20, 20 - 100, 100 - 300, 300 - 750 или 750 - 1500 мг
(например, в качестве монотерапии или части комбинированной терапии, как
описывается авторами). В конкретных вариантах осуществления антитело
против NKG2A или антигенсвязывающую часть вводят каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6
недель. Кроме того, в возможных вариантах антитело против NKG2A или
антигенсвязывающую часть вводят циклами по 7, 14, 28, 42, 56, 70 или 84 дня.

В определенных вариантах осуществления антитело против PD-1 или
против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 50, 100, 150,

200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 мг или в дозе 50 - 100, 100 - 150, 150 - 200, 200 - 250, 250 - 300, 300 - 350, 350 - 400, 400 - 450 или 450 - 500 мг (например, как часть комбинированной терапии, как описывается авторами). В конкретных вариантах осуществления антитело против PD-1 или против PD-L1 или
5 антигенсвязывающую часть вводят каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель и в некоторых возможных вариантах осуществления вводят после 1, 2, 3 или 4 циклов антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части.

В определенных вариантах осуществления антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть (например, комбинацию двух антител против EGFR
10 или их антигенсвязывающих частей) вводят в дозе 1, 3, 6, 9, 12, 15 или 18 мг/кг (например, в качестве комбинированной терапии, как описывается авторами). В некоторых вариантах осуществления антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть вводят в одной из вышеупомянутых в качестве насыщающей дозы и в другой из вышеупомянутых доз в качестве
15 поддерживающей дозы, например, в насыщающей дозе 9 мг/кг с последующим введением поддерживающей дозы 6 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть вводят каждые 1, 2, 3 или 4 недели.

В определенных вариантах осуществления антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мг/кг
20 (например, как часть комбинированной терапии, как описывается авторами). В конкретных вариантах осуществления антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть вводят каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель.

Промышленные изделия и комплекты

25 Настоящее изобретение также обеспечивает промышленные изделия, включающие антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и, необязательно, антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и/или антитело против EGFR или против HER2 или антигенсвязывающую часть, как
30 описывается авторами. Например, в возможном варианте промышленное изделие включает антитела любого описанного авторами средства терапии и предназначается для применения согласно любому описанному авторами способу лечения. Также обеспечиваются способы производства вышеупомянутых изделий.

Настоящее изобретение также обеспечивает комплекты, включающие антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и, необязательно, антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть, как описывается авторами, и/или антитело против EGFR или против HER2 или антигенсвязывающую часть, как описывается авторами. Например, в возможном варианте комплект включает антитела любого описанного авторами средства терапии и предназначается для применения согласно любому описанному авторами способу лечения.

Настоящее изобретение также обеспечивает промышленные изделия и комплекты, включающие один или несколько контейнеров (например, контейнеров для одноразового или многоразового применения), содержащих описанные авторами средства терапии или композиции, необязательно дополнительную биологически активную молекулу (например, еще один терапевтический агент) и инструкции по применению. Антитела или антигенсвязывающие части средства терапии или композиции и необязательную дополнительную биологически активную молекулу упаковывают отдельно или вместе с любой комбинацией в подходящую тару, такую как флакон или ампула из инертного стекла или пластика. В определенных вариантах осуществления флакон или ампула содержит концентрированный запас (например, 2х, 5х, 10х или более) антитела или антигенсвязывающей части и/или биологически активной молекулы. В определенных вариантах осуществления промышленные изделия и комплекты включают медицинское изделие для введения средства терапии или композиции и/или дополнительной биологически активной молекулы (например, шприц и иглу); и/или соответствующий разбавитель (например, стерильную воду и нормальный солевой раствор).

Если в тексте не определено иное, научные и технические термины, применяемые в связи с раскрытием настоящего изобретения, имеют значения в общепринятом понимании среди специалистов в данной области. Типичные способы и материалы описываются ниже, хотя при практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения также возможно применение способов и материалов, подобных или эквивалентных тем, которые описаны авторами. В случае противоречия данное описание, включая определение, обладает приоритетной силой.

В целом номенклатура, применяемая в связи с технологиями культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, иммунологии, микробиологии, генетики, аналитической химии, медицинской и фармацевтической химии и химии белков и нуклеиновых кислот и гибридации, как описано авторами, общеизвестна и широко применяется в данной области. Ферментные реакции и технологии очистки выполняют в соответствии с техническими условиями производителя, согласно общепринятой в данной области практике или представленному авторами описанию.

Кроме того, если контекст не требует иного, термины в единственном числе также охватывают форму множественного числа, и термины во множественном числе охватывают форму единственного числа. По всему тексту описания и вариантов осуществления слова “иметь” и “включать” или их варианты, такие как “имеет”, “имеющий”, “включает” или “включающий”, следует понимать как предполагающие включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключающие любых других целых чисел или группы целых чисел.

Все публикации и другие упомянутые авторами источники включены путем ссылки в их полном объеме. Хотя в авторами приводится множество противопоставленных документов, их упоминание не означает признание того, что любой из этих документов составляет часть общих сведений в данной области.

Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже изложены примеры. Эти примеры имеют целью лишь пояснение, и их не следует истолковывать как ограничивающие объем настоящего изобретения каким бы то ни было образом.

СОКРАЩЕНИЯ

Применяемые авторами сокращения представлены ниже.

АЗКЦ антителозависимая клеточная цитотоксичность

НЯ неблагоприятное явление

АлАТ аланинаминотрансфераза

АЧН абсолютное число нейтрофилов

АсАт аспаратаминотрансфераза

AUC площадь под кривой зависимости концентрация – время

ВОИН байесовский оптимальный интервал

ЧКЭ частота клинической эффективности

Стах максимальная концентрация в плазме

	ЦНС	центральная нервная система
	ИКТ	ингибитор контрольной точки
	CPS	комбинированный положительный показатель
	ПО	полный ответ
5	KPP	колоректальный рак
	СТСАЕ	Общие терминологические критерии нежелательных явлений
	ДЛТ	дозолимитирующая токсичность
	DOR	длительность ответа
	ЭКГ	электрокардиограмма
10	ECOG	Восточная объединенная онкологическая группа
	EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
	ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
	HER	человеческий рецептор эпидермального фактора роста
	АЛЧ	антиген лейкоцитов человека
15	ИГХ	иммуногистохимия
	ИЛС	исследуемое лекарственное средство
	МНО	международное нормализованное отношение
	IRR	инфузионная реакция
	IS	включенный набор
20	ISH	гибридизация <i>in situ</i>
	IV	внутривенный
	ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
	МВД	максимально вводимая доза
	MSI	микросателлитная нестабильность
25	МПД	максимально переносимая доза
	NCI	Национальный институт рака
	NE	не поддается оценке
	НК	естественная клетка-киллер
	НУНА	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
30	ЧОО	частота объективных ответов
	ОВ	общая выживаемость
	МНПК	моноклеары периферической крови
	ПЗ	прогрессирующее заболевание
	ВБП	выживаемость без прогрессирования

ФК	фармакокинетика
ЧО	частичный ответ
RECIST	Критерии оценки ответа солидных опухолей
СЗ	стабильное заболевание
5 SRC	Комитет по рассмотрению вопросов безопасности
ВГН	верхняя граница нормального диапазона
VPC	визуальная прогностическая проверка
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
WT	дикий тип

10

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Опосредованное НК-клетками уничтожение, вызываемое антителом mAb1 в выбранных линиях клеток, экспрессирующих эндогенный АЛЧ-Е.

15 В этом примере описывается экспрессия эндогенного АЛЧ-Е на поверхности линий опухолевых клеток (HT-29, CCRF-CEM, A253, Detroit 562, CAL-120, FaDu) и влияние mAb1 на опосредованное НК-клетками уничтожение этих линий опухолевых клеток *in vitro*.

Материалы и способы

20 Экспрессию эндогенного АЛЧ-Е в шести разных линиях клеток (HT-29, CCRF-CEM, A253, Detroit 562, CAL-120 и FaDu) исследовали при помощи проточной цитометрии. Выделенные человеческие первичные НК-клетки здоровых субъектов совместно культивировали с шестью разными мечеными кальцеином клетками-мишенями, экспрессирующими эндогенный АЛЧ-Е
25 (нагруженными пептидом АЛЧ-В*0701), в соотношении 10:1 и обрабатывали одной концентрацией mAb1 или изотипического контроля (IgG1 LALA). Высвобождение кальцеина измеряли через 1,5 часа и вычисляли % специфического лизиса.

Результаты

30 Все шесть человеческих линий опухолевых клеток продемонстрировали экспрессию эндогенного АЛЧ-Е на поверхности (**ФИГУРА 1**, График А). Лечение mAb1 вызывало опосредованное НК уничтожение этих линий опухолевых клеток по сравнению с лечением IgG1 LALA (**ФИГУРА 1**, График В).

Пример 2: Титрование mAb1 в сравнении с аналогами BMS антитела против NKG2A и аналогом монализумаба

В этом примере описывается активность mAb1 по сравнению с аналогом монализумаба и аналогами BMS антитела против NKG2A в анализе цитотоксичности $\gamma\delta$ Т-клетки. Первичные расширенные человеческие $\gamma\delta$ Т-клетки, взятые у здоровых субъектов, совместно культивировали с экспрессирующими АЛЧ-Е клетками-мишенями (K562-АЛЧ-Е) и обрабатывали mAb1, аналогом монализумаба, аналогами BMS антитела против NKG2A.9 (IgG1.3f), BMS антитела против NKG2A.11 (IgG1.3f) или изотипическим контролем (IgG1-LALA).

Материалы и способы

Клетки K562-АЛЧ-Е нагружали пептидом АЛЧ-В*0701 до следующего дня. На следующий день взятые у здоровых субъектов и расширенные человеческие первичные $\gamma\delta$ Т-клетки выделяли и инкубировали с двукратным титрованием указанных антител, начиная с 50 мкг/мл, с последующим добавлением нагруженных кальцеином клеток-мишеней K562-АЛЧ-Е и инкубацией в течение 3 часов. Убивающую способность $\gamma\delta$ Т-клеток измеряли по высвобождению кальцеина в супернатант. Специфический лизис рассчитывали путем вычитания спонтанного лизиса (только нагруженные кальцеином клетки K562-АЛЧ-Е) и нормирования до максимального лизиса (вызванный Triton X-100 лизис нагруженных кальцеином клеток K562-HLAE).

Результаты

Прямое сравнение с аналогом монализумаба (**ФИГУРА 2А**) или аналогами BMS антитела против NKG2A (NKG2A.9 и NKG2A.11) (**ФИГУРА 2В**) продемонстрировало превосходную функциональную активность mAb1.

Пример 3: mAb1 усиливает вызываемую цетуксимабом АЗКЦ в клетках FaDu

В этом примере описывается способность mAb1 к усилению АЗКЦ, вызываемой нацеленными на EGFR антителами в анализе НК-клеточной цитотоксичности с использованием клеток-мишеней, эндогенно экспрессирующих АЛЧ-Е и EGFR. Сначала испытывали титрование цетуксимаба в комбинации с фиксированной концентрацией изотипических контрольных антител, mAb1 или аналога монализумаба.

Материалы и способы

Клетки FaDu нагружали пептидом АЛЧ-В*0701 до следующего дня. На следующий день взятые у здоровых субъектов и расширенные человеческие первичные NKG2A⁺ $\gamma\delta$ Т-клетки культивировали совместно с клетками FaDu (соотношение Е:Т 1:10) и инкубировали с двукратным титрованием цетуксимаба, начиная с 1 мкг/мл в комбинации с указанными антителами при 25 мкг/мл. Через 90 минут убивающую способность первичных НК-клеток измеряли по высвобождению кальцеина в супернатант. Специфический лизис рассчитывали путем вычитания спонтанного лизиса (только нагруженные кальцеином клетки 562-АЛЧ-Е) и нормирования до максимального лизиса (вызванный Triton X-100 лизис нагруженных кальцеином клеток К562-АЛЧ-Е).

Результаты

Как показано на **ФИГУРЕ 3**, mAb1 существенно усиливает вызываемую цетуксимабом цитотоксичность. Более умеренный эффект наблюдали при комбинации цетуксимаба с аналогом монализумаба. Эти данные подтверждают, что mAb1 способен усиливать цитотоксическую активность НК-клеток, опосредованную вызывающим АЗКЦ антителом.

Пример 4: mAb1 усиливает вызываемую цетуксимабом и футуксимабом / модотуксимабом АЗКЦ в клетках А431.

В этом примере описывается влияние лечения комбинацией mAb1 и вызывающего АЗКЦ моноклонального антитела против EGFR цетуксимаба или футуксимаба / модотуксимаба на уничтожение линий опухолевых клеток при совместном культивировании с первичными НК-клетками.

Материалы и способы

Человеческие первичные NKG2A⁺ НК-клетки двух здоровых людей совместно культивировали с мечеными кальцеином клетками-мишенями (А431 АЛЧ-Е⁺/EGFR⁺, нагруженные пептидом АЛЧ-В*0701) и обрабатывали цетуксимабом или комбинацией футуксимаба и с mAb или без него. Высвобождение кальцеина измеряли приблизительно через 3 часа и вычисляли % специфического лизиса.

Результаты

В комбинации с цетуксимабом (**ФИГУРА 4А**) или комбинацией футуксимаба и модотуксимаба (**ФИГУРА 4В**) mAb1 усиливает уничтожение линии опухолевых клеток А431 по сравнению с лечением цетуксимабом или

футуксимабом / модотуксимабом отдельно или цетуксимабом+IgG1 LALA или футуксимабом / модотуксимабом+IgG1 LALA.

Пример 5: mAb1 отдельно или в комбинации с цетуксимабом и футуксимабом / модотуксимабом вызывает активацию NK-клеток (экспрессию CD137)

5 В этом примере описывается влияние mAb1, испытываемого в одной дозе, отдельно или в комбинации с цетуксимабом или футуксимабом / модотуксимабом, на вызывание активации первичных NK-клеток *in vitro*. Экспрессию CD137 на NK-клетках в качестве маркера их статуса активации
10 исследовали при помощи проточной цитометрии.

Материалы и способы

Клетки A431 (АЛЧ-Е⁺/EGFR⁺) нагружали пептидом АЛЧ-В*0701 до следующего дня. На следующий день NKG2A⁺ NK-клетки выделяли из свежих МНПК трех здоровых доноров и совместно культивировали с клетками A431 в
15 соотношении 10:1 в присутствии 10 нг/мл IL-2 и антител или комбинаций антител, показанных на **ФИГУРЕ 5**. После 48 часов культивирования клетки окрашивали красителем Zombie Dye Live/Dead и антитела против FcR отслеживали по поверхностному окрашиванию с применением антител против
20 CD3 APC-H7 (SK7, BD Biosciences), против CD56 BV650 (NCAM-16.2, BD Biosciences), против CD16 PE (B73.1, BD Biosciences) и против CD137 BV421 (B3, BD Biosciences) и анализировали при помощи проточной цитометрии с применением FACScelesta.

Результаты

Как показано на **ФИГУРЕ 5**, mAb1, а также цетуксимаб или футуксимаб / модотуксимаб вызывали активацию NK-клеток по отдельности, но экспрессию CD137 также вызывали в комбинации mAb1 с цетуксимабом или футуксимабом / модотуксимабом.

Пример 6: mAb1 отдельно или в комбинации с футуксимаб / модотуксимаб вызывали секрецию IFN γ NK-клетками

30 В этом примере описывается влияние mAb1, испытываемого в одной дозе, отдельно или в комбинации с футуксимабом / модотуксимабом, на вызывание секреции IFN γ первичными NK-клетками *in vitro*. Супернатанты из обработанных совместных культур собирали и анализировали при помощи ELISA на секрецию IFN γ .

Материалы и способы

Клетки A431 (АЛЧ-Е⁺/EGFR⁺) активировали пептидом АЛЧ-В*0701 до следующего дня. На следующий день NKG2A⁺ НК-клетки выделяли из свежих МНПК трех здоровых доноров и совместно культивировали с клетками A431 в соотношении 10:1 в присутствии 10 нг/мл IL-2 и антител против NKG2A. После 48 часов культивирования супернатанты клеток собирали и концентрацию IFN γ количественно определяли с применением анализа ELISA (Invitrogen, 88-7316-88).

Результаты

Лечение mAb1 и футуксимабом / модотуксимабом стимулировало секрецию IFN γ при отдельном применении, но секреция IFN γ также вызывалась при применении их комбинации (ФИГУРА 6).

Пример 7: mAb1 усиливает вызываемую авелумабом АЗКЦ в линиях опухолевых клеток A431 и MDA-MB-231

В этом примере описывается влияние комбинации mAb1 и вызывающего АЗКЦ моноклонального антитела против PD-L1 авелумаба на уничтожение линий опухолевых клеток при совместном культивировании с первичными НК-клетками.

Материалы и способы

Человеческие первичные NKG2A⁺ НК-клетки двух здоровых людей совместно культивировали с мечеными кальцеином опухолевыми клетками A431 и MDA-MB-231 (АЛЧ-Е⁺/PD-L1⁺, нагруженные пептидом АЛЧ-В*0701). Высвобождение кальцеина измеряли приблизительно через 3 часа и вычисляли % специфического лизиса.

Результаты

В комбинации с авелумабом mAb1 усиливает уничтожение двух линий опухолевых клеток A431 и MDA-MB-231 у обоих доноров по сравнению с лечением авелумабом отдельно или авелумабом+IgG1 LALA.

Пример 8: mAb1 в комбинации с авелумабом вызывает активацию НК-клеток (CD137) и секрецию IFN γ

В этом примере описывается влияние единичной дозы mAb1 отдельно или в комбинации с авелумабом на вызывание экспрессии CD137, а также секреции IFN γ первичными НК-клетками *in vitro*.

Материалы и способы

Клетки A431 (АЛЧ-Е⁺/EGFR⁺) активировали пептидом АЛЧ-В*0701 до следующего дня. На следующий день NKG2A⁺ НК-клетки выделяли из свежих МНПК здоровых доноров и совместно культивировали с клетками A431 в соотношении 10:1 в присутствии 10 нг/мл IL-2 и mAb1, авелумаба, контрольного антитела IgG1, комбинации mAb1 и авелумаба или комбинации авелумаба и контрольного IgG1 LALA. После 48 часов культивирования клетки окрашивали красителем Zombie Dye Live/Dead и антитела против FcR отслеживали по поверхностному окрашиванию с применением антител против CD3 APC-H7 (SK7, BD Biosciences), против CD56 BV650 (NCAM-16.2, BD Biosciences), против CD16 PE (B73.1, BD Biosciences) и против CD137 BV421 (B3, BD Biosciences) и анализировали при помощи проточной цитометрии с применением FACScelesta. Кроме того, супернатанты из клеточных культур собирали и концентрацию IFN γ количественно определяли с применением анализа ELISA (Invitrogen, 88-7316-88).

Результаты

Активацию НК-клеток (оцениваемую по экспрессии CD137) вызывали антителом mAb1 отдельно, но также вызывали комбинацией mAb1 и авелумаба (**ФИГУРА 8А**). Кроме того, секрецию IFN γ вызывали антителом mAb1 отдельно, но также вызывали комбинацией mAb1 и авелумаба, в отличие от применения авелумаба отдельно (**ФИГУРА 8В**).

Пример 9: Подавление роста опухоли *in vivo* антителом mAb1 в комбинации с авелумабом

Этот пример демонстрирует *in vivo* эффективность mAb1 в комбинации с авелумабом в воздействии на рост опухоли MDA-MB-231 у гуманизированных CD34 мышей NOG.

Материалы и способы

Линию клеток аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231 подкожно прививали бустер-иммунизированным человеческим IL15 мышам NOG, гуманизированным стволовыми клетками пуповинной крови человека CD34⁺. Опухоли измеряли три раза в неделю при помощи циркуля в двух измерениях и объем опухоли в мм³ вычисляли по формуле: (ширина)² x высота x 0,5. Лечение начинали при среднем объеме опухоли 65 мм³. Мыши получали лечение три раза в неделю всего девять раз путем внутрибрюшинной инъекции

основы, mAb1 (10 мг/кг), авелумаба (10 мг/кг) или комбинации mAb1 и авелумаба (10 мг/кг на антитело). Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом множественных сравнений Бонферрони применяли для сравнения объемов опухоли в каждый момент времени между экспериментальными группами. Статистические анализы выполняли с применением программы GraphPad Prism версии 9.1.0 (GraphPad Software, Inc.). По окончании исследования опухоли собирали и анализировали при помощи проточной цитометрии. Клетки окрашивали антителами против CD45-PE-Cy7, против CD3-FITC, против CD4-PE и против CD8-APC-Cy7, а краситель Zombie Aqua применяли для различения живых / мертвых клеток. Клетки анализировали при помощи проточного цитометра FACSVerse и программы FacsDiva. Анализы данных выполняли с применением программы GraphPad Prism версии 9.1.0 (GraphPad Software, Inc.).

Результаты

Как показано на **ФИГУРЕ 9А**, mAb1 в комбинации с авелумабом продемонстрировал противоопухолевый эффект на ксенотрансплантатных опухолях MDA-MB-231, привитых гуманизированным CD34 мышам. Лечение вызвало значительное снижение роста опухоли ($P < 0,05$ по сравнению с контрольной основой). Проведенный при помощи проточного цитометра анализ опухолей обнаружил увеличение инфильтрации клеток CD3⁺ с более высокой пропорцией клеток CD8⁺ по сравнению с клетками CD4⁺ у мышей, получавших лечение авелумабом и комбинацией mAb1 и авелумаба (**ФИГУРА 9В**).

Пример 10: Клинический протокол фазы 1a/1b для монотерапия с применением mAb1 и комбинированной терапии

В этом примере описывается протокол клинического исследования для открытого многоцентрового исследования фазы 1a/1b, в котором изучали безопасность, переносимость и предварительную противоопухолевую активность mAb1 (антитело против NKG2A) в качестве монотерапии и в комбинации с mAb3 (антитело против PD-1) у пациентов с запущенными солидными злокачественными опухолями. Это исследование также включает расширенную часть с триплетными комбинациями mAb1 и mAb3 и mAb против HER2 или mAb против EGFR (например, футуксимаба / модотуксимаба) у пациентов с метастатическим раком желудка или колоректальным раком.

Максимальная длительность исследования для каждого участвующего пациента: каждый пациент участвует в исследовании до подтверждения прогрессирования заболевания, неявики для последующего наблюдения, возникновения неблагоприятного явления, ведущего к исключению, 5
значительного несоблюдения протокола исследования, отзыва согласия, окончания исследования или смерти по любой причине. Для всех пациентов максимальная длительность периода лечения не должна превышать 1 год для пациентов с подтвержденным ПО и 2 года для пациентов с подтвержденным ЧО. Большая длительность лечения допускается, если польза для пациента 10
превосходит риск согласно мнению исследователя, и после консультации со спонсором.

План исследования

Каждый из четырех режимов клинического исследования описывается ниже.

15 **А. Часть 1а — монотерапия с применением mAb1**

Первая первичная цель состоит в оценке безопасности и переносимости mAb1 в качестве единственного агента. Соответствующими первичными конечными точками являются:

- частота возникновения, тяжесть и взаимосвязь НЯ;
- 20 - НЯ, ведущие к временному прекращению терапии, задержке для внесения изменений и окончательному прекращению лечения;
- изменения от этапа включения до окончания исследования в лабораторных данных безопасности, показателях жизненно важных функций и измерениях ЭКГ.

25 Вторая первичная цель состоит в определении максимально переносимой дозы (МПД) (или максимально вводимой дозы [МВД]) mAb1 в качестве единственного агента. Соответствующими первичными конечными точками являются:

- частота возникновения дозолимитирующей токсичности (DLT) во 30
врем Цикла 1 и
- частота возникновения и тяжесть неблагоприятных явлений (НЯ).

Первая вторичная цель состоит в оценке предварительной противоопухолевой активности mAb1, вводимого в Цикле 1, с последующим введением mAb3 согласно исследовательской оценке с применением Критериев

оценки ответа солидных опухолей (RECIST) v1.1. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- ЧОО согласно исследовательской оценке противоопухолевой активности (с применением RECIST v1.1);

5 - частота клинической эффективности (ЧКЭ) (ПО+ЧО+стабильное заболевание (СЗ) \geq 6 месяцев);

- длительность ответа (DOR);

- выживаемость без прогрессирования (ВБП); и

- общая выживаемость (ОВ).

10 Вторая вторичная цель состоит в оценке иммуногенности mAb1. Соответствующей вторичной конечной точкой является образование антител против mAb1.

Третья вторичная цель состоит в характеристике фармакокинетического (ФК) профиля mAb1. Соответствующей вторичной конечной точкой являются

15 ФК-параметры mAb1, включая, помимо прочих, площадь под кривой зависимости концентрация - время (AUC), T_{max} , максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) и C_{trough} .

Первая исследовательская цель состоит в исследовании потенциальных фармакодинамических (ФД) биомаркеров активности в биопсиях опухолей (до и

20 после лечения) и/или периферической крови. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- Охват рецептора NKG2A уровнем дозы в биопсиях опухолей и/или периферической крови;

25 - изменения в профилях экспрессии генов, субпопуляциях иммунных клеток и состоянии активации в биопсиях опухолей и/или периферической крови;

- изменения в экспрессии АЛЧ-Е и NKG2A в биопсиях опухолей и/или периферической крови; и

30 - изменения в концентрации в плазме растворимого АЛЧ-Е и других потенциальных растворимых факторов.

Вторая исследовательская цель состоит в исследовании любых потенциальных отношений ФК/ФД через моделирование популяции. Соответствующей исследовательской конечной точкой является отношение

между ФК и ФД параметрами mAb1 в моделях ФК/ФД и результаты моделирования.

Третья исследовательская цель состоит в оценке потенциальных прогностических биомаркеров ответа на mAb1 от исходных образцов опухолей и/или периферической крови. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- экспрессия АЛЧ-Е и NKG2A-положительный иммунный инфильтрат в биопсиях опухолей;
- концентрация в плазме растворимых АЛЧ-Е или других потенциальных растворимых факторов; и
- другие потенциальные прогностические биомаркеры в биопсиях опухолей, связанные с иммуномодулирующими агентами или специфичные к механизму действия против NKG2A.

В. Часть 1b — комбинированная терапия mAb1+mAb3

Первая первичная цель состоит в оценке безопасности и переносимости mAb1 при введении в комбинации с mAb3. Соответствующими первичными конечными точками являются:

- частота возникновения, тяжесть и взаимосвязь НЯ;
- НЯ, ведущие к временному прекращению терапии, модификации, задержкам и окончательному прекращению лечения; и
- изменения от этапа включения до окончания исследования в лабораторных данных безопасности, показателях жизненно важных функций и измерениях ЭКГ.

Вторая первичная цель состоит в определении МПД или МВД и/или RP2D mAb1 при введении в комбинации с mAb3. Соответствующими первичными конечными точками являются:

- частота возникновения DLT во врем Цикла 1; и
- частота возникновения и тяжесть НЯ.

Первая вторичная цель состоит в оценке предварительной противоопухолевой активности mAb1 в комбинации с mAb3 согласно исследовательской оценке с применением RECIST v1.1. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- ЧОО согласно исследовательской оценке противоопухолевой активности (с применением RECIST v1.1);

- частота клинической эффективности (ЧКЭ) ($ПО+ЧО+СЗ \geq 6$ месяцев);
- DOR;
- ВВП; и
- ОВ

5 Вторая вторичная цель состоит в оценке иммуногенности mAb1 отдельно или в комбинации с mAb3. Соответствующими вторичными целями являются:

- образование антител против mAb1; и
- образование антител против mAb3.

10 Третья вторичная цель состоит в характеристике ФК профиля mAb1 в комбинации с mAb3 и в исследовании потенциального ФК взаимодействия между mAb1 и mAb3. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- ФК-параметры mAb1, включая, помимо прочих, AUC, T_{max} , C_{max} и C_{trough} ; и

15 - внешняя визуальная прогностическая проверка (VPC), выполняемая в отдельных концентрациях mAb3 с использованием внутренней ФК модели популяции.

20 Первая исследовательская цель состоит в исследовании потенциальных ФД-биомаркеров активности в комбинации с mAb3 в биопсиях опухолей (до и после лечения) и периферической крови. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- охват рецептора NKG2A уровнем дозы в биопсиях опухолей и/или периферической крови;

25 - изменения в профилях экспрессии генов, субпопуляциях иммунных клеток и состоянии активации в биопсиях опухолей и/или периферической крови;

- изменения в экспрессии АЛЧ-Е и NKG2A в биопсиях опухолей и/или периферической крови; и

30 - изменения в концентрации в плазме растворимого АЛЧ-Е и других потенциальных растворимых факторов.

Вторая исследовательская цель состоит в исследовании отношения между статусом опухоли PD-L1 (CPS) и ответом. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- экспрессия PD-L1 в биопсиях опухолей; и

- отношение между экспрессией PD-L1 в биопсиях опухолей и ответом пациента.

Третья исследовательская цель состоит в исследовании любых потенциальных отношений ФК/ФД через моделирование популяции, которое может подтверждать выбор RP2D. Соответствующей исследовательской конечной точкой является отношение между ФК и ФД параметрами mAb1 в моделях ФК/ФД и результаты моделирования.

Четвертая исследовательская цель состоит в оценке потенциальных прогностических биомаркеров ответа на mAb1 в комбинации с mAb3 из образцов исходной опухоли и периферической крови. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- экспрессия АЛЧ-Е и NKG2A-положительный иммунный инфильтрат в биопсиях опухолей;

- концентрация в плазме растворимого АЛЧ-Е или других потенциальных растворимых факторов; и

- другие потенциальные прогностические биомаркеры, связанные с иммуномодулирующими агентами или специфичные к механизму действия против NKG2A в биопсиях опухолей.

С. Часть 2а — триплетные комбинации mAb1 + mAb3 + маргетуксимаб

В этой модели к комбинированной терапии добавляют маргетуксимаб, моноклональное антитело против HER2. Первичная цель состоит в оценке противоопухолевой активности и эффективности триплетной комбинации (mAb1+mAb3+маргетуксимаб) у HER2-положительных пациентов с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим раком желудка. Соответствующей первичной конечной точкой является ЧОО согласно исследовательской оценке противоопухолевой активности с применением RECIST v1.1.

Первая вторичная цель состоит в оценке профиля безопасности и переносимость mAb1 в комбинации с mAb3 и маргетуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- частота возникновения и тяжесть НЯ;

- НЯ, ведущие к временному прекращению терапии, модификации, задержкам и окончательному прекращению лечения; и

- изменения от этапа включения до окончания исследования в лабораторных данных безопасности, показателях жизненно важных функций и измерениях ЭКГ.

5 Вторая вторичная цель состоит в подтверждении RP2D mAb1 в комбинации с mAb3 и маргетуксимабом. Соответствующей вторичной конечной точкой является общий профиль безопасности, ФК профиль и отношение между воздействием и ФД (т. е., безопасность, эффективность и биомаркеры).

10 Третья вторичная цель состоит в оценке дополнительных параметров эффективности для оценки противоопухолевой активности mAb1 в комбинации с mAb3 и маргетуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются ЧКЭ, DOR, ВВП и ОВ.

15 Четвертая вторичная цель состоит в характеристике ФК профиля mAb1 в комбинации с mAb3 и маргетуксимабом и исследовании потенциального ФК взаимодействия между mAb1, mAb3 и маргетуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- ФК-параметры mAb1 включая, помимо прочих, AUC, T_{max} , C_{max} и C_{trough} ;
- внешняя VPC, выполняемая в отдельных концентрациях mAb3 с использованием внутренней ФК модели популяции; и
- 20 - внешняя VPC, выполняемая в отдельных концентрациях маргетуксимаба с использованием ФК модели популяции из литературы.

25 Пятая вторичная цель состоит в оценке иммуногенности mAb1 в комбинации с mAb3 и маргетуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- образование антител против mAb1;
- образование антител против mAb3; и
- образование антител против маргетуксимаба.

30 Шестая вторичная цель состоит в исследовании отношения между статусом опухоли PD-L1 (CPS) или HER2 и ответом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- статус PD-L1 и HER2 в биопсиях опухолей;
- отношение между экспрессией PD-L1 в биопсиях опухолей и ответом пациента; и

- корреляция между Статусом экспрессии / корреляции HER2 в биопсиях опухолей и ответом пациента.

Первая исследовательская цель состоит в дальнейшем исследовании потенциальных ФД-биомаркеров активности в комбинации с mAb3 и маргетуксимабом и их отношения с ФК и/или противоопухолевой активностью. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- Охват рецептора NKG2A в биопсиях опухолей и/или периферической крови;

- изменения в профилях экспрессии генов, субпопуляциях иммунных клеток и состоянии активации в биопсиях опухолей и/или периферической крови;

- изменения в экспрессии АЛЧ-Е и NKG2A в биопсиях опухолей и/или периферической крови;

- концентрация в плазме растворимого АЛЧ-Е и других потенциальных растворимых факторов; и

- корреляция между ФД биомаркерами и ФК и/или ответом пациента.

Вторая исследовательская цель состоит в оценке прогностических биомаркеров ответа на mAb1 в комбинации с mAb3 и маргетуксимабом из образцов исходной опухоли и периферической крови и их отношения с противоопухолевой активностью. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- экспрессия АЛЧ-Е и NKG2A-положительный иммунный инфильтрат в биопсиях опухолей;

- концентрация в плазме растворимого АЛЧ-Е или других потенциальных растворимых факторов;

- другие потенциальные прогностические биомаркеры, связанные с иммуномодулирующими агентами или специфичные к механизму действия против NKG2A в биопсиях опухолей; и

- корреляция между потенциальными прогностическими биомаркерами и ответом пациента.

D. Часть 2b — триплетная комбинация mAb1 + mAb3 + футуксимаб / модотуксимаб

Первичная цель состоит в оценке противоопухолевой активности и эффективности триплетной комбинации (mAb1+mAb3+футуксимаб /

модотуксимаб) у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Соответствующей первичной конечной точкой является ЧОО согласно исследовательской оценке противоопухолевой активности с применением RECIST v1.1.

5 Первая вторичная цель состоит в оценке профиля безопасности и переносимости mAb1 в комбинации с mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- частота возникновения и тяжесть НЯ;
- НЯ, ведущие к временному прекращению терапии, модификации, 10 задержкам и окончательному прекращению лечения; и
- изменения от этапа включения до окончания исследования в лабораторных данных безопасности, показателях жизненно важных функций и измерениях ЭКГ.

15 Вторая вторичная цель состоит в подтверждении RP2D mAb1 в комбинации с mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом. Соответствующей вторичной конечной точкой является общий профиль безопасности, ФК профиль и отношение между воздействием и ФД (т. е., безопасность, эффективность и биомаркеры).

20 Третья вторичная цель состоит в оценке дополнительных параметров эффективности для оценки противоопухолевой активности mAb1 в комбинации с mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются ЧКЭ, DOR, ВВП и ОВ.

25 Четвертая вторичная цель состоит в характеристике ФК профиля mAb1 в комбинации с mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом и исследовании потенциального ФК взаимодействия между mAb1, mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- ФК-параметры mAb1 включая, помимо прочих, AUC, T_{max} , C_{max} и C_{trough} ;
- 30 - внешняя VPC, выполняемая в отдельных концентрациях mAb3 с использованием внутренней ФК модели популяции; и
- внешняя VPC, выполняемая в отдельных концентрациях футуксимаба / модотуксимаба с использованием внутренней ФК модели популяции.

Пятая вторичная цель состоит в оценке иммуногенности mAb1 в комбинации с mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- образование антител против mAb1;
- 5 - образование антител против mAb3; и
- образование антител против футуксимаба / модотуксимаба

Шестая вторичная цель состоит в исследовании отношения между статусом опухоли PD-L1 (CPS) и ответом. Соответствующими вторичными конечными точками являются:

- 10 - статус PD-L1 в биопсиях опухолей; и
- корреляция между экспрессией PD-L1 в биопсиях опухолей и ответом пациента.

Первая исследовательская цель состоит в дальнейшем исследовании потенциальных ФД-биомаркеров активности в комбинации с mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом и их отношения с ФК и/или противоопухолевой активностью. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- охват рецептора NKG2A в биопсиях опухолей и/или периферической крови;
- 20 - изменения в профилях экспрессии генов в биопсиях опухолей и/или периферической крови;
- изменения в субпопуляциях иммунных клеток и состоянии активации в биопсиях опухолей и периферической крови;
- изменения в экспрессии АЛЧ-Е и NKG2A в биопсиях опухолей и/или периферической крови;
- 25 - концентрация в плазме растворимого АЛЧ-Е и других потенциальных растворимых факторов; и
- корреляция между ФД биомаркерами и ФК и/или ответом пациента.

Вторая исследовательская цель состоит в оценке прогностических биомаркеров ответа на mAb1 в комбинации с mAb3 и футуксимабом / модотуксимабом из образцов исходной опухоли и периферической крови и их отношения с противоопухолевой активностью. Соответствующими исследовательскими конечными точками являются:

- экспрессия АЛЧ-Е и NKG2A-положительный иммунный инфильтрат в биопсиях опухолей;

- концентрация в плазме растворимого АЛЧ-Е или других потенциальных растворимых факторов;

5 - другие потенциальные прогностические биомаркеры, связанные с иммуномодулирующими агентами или специфичные к механизму действия против NKG2A в биопсиях опухолей; и

- корреляция между потенциальными прогностическими биомаркерами и ответом пациента.

10 **Методология**

Это исследование определяет безопасность и противоопухолевую активность mAb1 (антитела против NKG2A) в комбинации с mAb3 (антителом против PD1) у пациентов с запущенными солидными злокачественными опухолями (в Части 1) и в триплетных комбинациях с маргетуксимабом или футоксимабом / модотуксимабом (в Части 2) в двух когортах с конкретным заболеванием.

Для определения МПД или МВД mAb1 отдельно и в комбинации с mAb3 сначала оценивают безопасность монотерапии mAb1 в Части 1a, а затем в комбинации с mAb3 в Части 1b. RP2D, определенный в Части 1b, используют в комбинации с маргетуксимабом или футоксимабом / модотуксимабом в части расширения дозы (Часть 2). RP2D выбирают в любое время в течение Части 1b на основе общего профиля безопасности, включая ФК/ФД, независимо от характеристики МПД. RP2D не должна превышать МПД (в случае характеристики).

25 Испытание начинают с повышения дозы монотерапии с применением mAb1, начиная с дозы 20 мг (Часть 1a). Период наблюдения ДЛТ составляет 28 дней (Цикл 1). По завершении периода оценки ДЛТ на втором уровне дозы (100 мг), признанного безопасным Комитетом по рассмотрению вопросов безопасности (SRC) после оценки безопасности, начинают Часть 1b с повышением дозы комбинации mAb1 (начиная с 100 мг) + mAb3 (200 мг). После этого повышение до следующего уровня дозы монотерапии с применением mAb1 (300 мг) и выше в Части 1a осуществляют одновременно с повышением дозы комбинации в Части 1b. Существует 5 плановых уровней доз для повышения доз монотерапии (20, 100, 300, 750, 1500 мг) плюс уровень уменьшения дозы 8 мг в

случае необходимости. Существует 4 плановых уровня доз для повышения доз комбинации (100, 300, 750, 1500 мг) плюс уровень уменьшения дозы 20 мг в случае необходимости. Антитело mAb3 применяют в фиксированной дозе 200 мг в Части 1b с повышением дозы комбинации (см. **Таблицу 2**).

5 **Таблица 2. Сводка дозировок в Части I**

Часть 1a (монотерапия с применением mAb1)		Часть 1b (комбинированная терапия mAb1+mAb3)		
Уровень дозы	доза mAb1 (мг)	Уровень дозы	доза mAb1 (мг)	доза mAb3 (мг)
DL5	1500	DL4	1500	200
DL4	750	DL3	750	
DL3	300	DL2	300	
DL2	100	DL1	100	
DL1	20	DL-1	20	
DL-1	8			

10 Все пациенты в когортах Части 1a монотерапии с повышением дозы mAb1 получают mAb3 (200 мг) в качестве монотерапии после завершения одного цикла mAb1 и окончания периода оценки ДЛТ. Эти пациенты продолжают получать монотерапию с применением mAb3 до подтверждения прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до 12 месяцев после подтвержденного ПО или 24 месяцев после подтвержденного ЧО.

15 Для оптимизации сигнала активности триплетные комбинации включают как когорты расширения (Части 2a и 2b) с использованием RP2D двойной комбинации (mAb1+mAb3) для показаний с нереализованной потребностью медицины (т. е., метастатического колоректального рака и местнораспространенного неоперабельного или метастатического HER2⁺ рака желудка) и с соединениями, потенциально усиливаемыми антителом mAb1, такими как моноклональные антитела, вызывающие АЗКЦ (например, маргетуксимаб против HER2 или другие mAb против HER2 и mAb против EGFR футуксимаб / модотуксимаб). RP2D комбинации mAb1+mAb3 комбинируют с маргетуксимабом (Часть 2a) или антителом против EGFR (футуксимабом / модотуксимабом) (Часть 2b).

25 **Часть 1 (Повышение дозы)**

Часть 1a начинают с повышения дозы для одного пациента (ускоренное титрование). План ускоренного титрования переключают на план байесовского оптимального интервала (BOIN), если у пациента наблюдаются связанные с

mAb1 НЯ 2-й степени или ДЛТ. Возможен набор не более трех пациентов во вспомогательную группу пациентов для генерирования дополнительных данных для дальнейшего определения / характеристики RP2D и отношения ФК/ФД. Дозы mAb1, подлежащие введению пациентам вспомогательной группы, определяются спонсором в согласовании с SRC и не должны превышать МПД; эти когорты придерживаются плана лечения Части 1a, и окно ДЛТ в отношении их не действует. Данные пациентов вспомогательной группы не служат для анализа ДЛТ, но их учитывают в общем анализе безопасности.

В Части 1b возможно исследование уменьшения до 20 мг mAb1 или среднего уровня доз, а также более высокого уровня доз. Пациенты на каждом уровне доз mAb1 получают свою дозу mAb1 в комбинации с mAb3 (200 мг).

Во время Части 1 дозы вводят с разнесением по меньшей мере 24 часа между всеми пациентами на каждом уровне дозы. Первого пациента, получающего дозу на каждом уровне дозы, наблюдают на предмет безопасности в течение периода 24 часа, т. е., если замечают проблемы с безопасностью, второго пациента включают на том же уровне дозы, а третьего еще после 24 часов наблюдения на предмет безопасности. Все пациенты, включенные в Части 1a и 1b, должны иметь запущенное или метастатическое заболевание.

Другие цели исследования включают предварительную оценку противоопухолевой активности mAb1 в комбинации с mAb3, оценку иммуногенности, характеристику ФК профиля mAb1 отдельно и в комбинации с mAb3 и оценку потенциальных фармакодинамических маркеров, подтверждающих механизм, и других прогностических биомаркеров как в крови, так и в ткани опухоли (биопсии опухолей являются необязательными в Части 1a, за исключением пациентов вспомогательной группы, и обязательными в Части 1b).

Часть 2 (Расширение дозы)

Часть 2 проводят в двух когортах расширения (**ФИГУРА 10**): (I) Часть 2a у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком желудка с добавлением третьего компонента, средства терапии против HER2 (маргетуксимаба); и (II) Часть 2b у пациентов с метастатическим колоректальным раком с добавлением третьего компонента, средства терапии против EGFR (футуксимаба / модотуксимаба).

Часть 2а проводят для пациентов с HER-2-положительным раком желудка, для которых оказалась неудачной стандартная терапия первой линии, включая цитотоксическую химиотерапию и трастузумаб и пембролизумаб, и которые отвечают требованиям для начала второй линии. У пациентов с колоректальным раком (Часть 2b) третья и четвертая линии допускаются, если пациенты ранее получали стандартное лечение.

Часть I Критерии отбора

Пациентами являются мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет. Медицинские и терапевтические критерии включают:

- 10 - пациентов с гистологически или цитологически подтвержденными неоперабельными, местнораспространенными или метастатическими солидными злокачественными опухолями;
- пациентов со злокачественной опухолью, которая на данный момент не поддается хирургическому вмешательству из-за медицинских противопоказаний или неоперабельности опухоли;
- 15 - пациентов с измеряемым заболеванием в соответствии с RECIST v1.1, которые должны были пройти радиологическую оценку прогрессирования в ходе предшествующей терапии перед включением в исследование;
- пациентов, нбе поддающихся лечению или не переносящих существующее(ие) средство(а) терапии, которые известны как клинически эффективные или считаются стандартом лечения;
- 20 - пациентов с оценочной ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 12 недель;
- пациентов с общим состоянием по критериям ECOG (Восточной объединенной онкологической группы) 0 или 1; и
- 25 - пациентов с задокументированным радиографическим прогрессированием после предшествующей линии терапии.

Критерии включения включают:

- 30 - достаточную гематологическую функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до введения первых исследуемых лекарственных средств (ИЛС), определяемую как: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин ≥ 8 г/дл (в случае переливания крови, оценка гемоглобина должна выполняться через 2 недели или более после переливания); содержание тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$; и достаточная функция коагуляции для всех пациентов

(для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (за исключением антиагрегатов тромбоцитов), должен быть подтвержден достаточный терапевтический уровень МНО);

5 - достаточную почечную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин., согласно оценке по формуле Кокрофта-Голта; и

10 - достаточную печеночную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: общий сывороточный билирубин $\leq 1,5$ x верхняя граница нормального диапазона (ВГН) (если не подтверждена болезнь Жильбера) и аспартатаминотрансфераза (АсАт) и аланинаминотрансфераза (АлАТ) ≤ 3 x ВГН (если отклонения функции печени не вызваны лежащим в основе метастазом в печень, АсАт и АлАТ ≤ 5 x ВГН).

Критерии исключения включают:

15 - пациентов с неустранимой токсичностью степени > 1 , связанной с предшествующей противоопухолевой терапией, за исключением устойчивой алопеции второй степени или витилиго, периферической нейропатии и/или недостаточности эндокринного конечного органа с надлежащим лечением путем гормонозаместительной терапии;

20 - радикальную операцию в пределах 4 недель до первого введения ИЛС или пациенты, не восстановившиеся после побочных эффектов операции;

- пациентов с любой другой серьезной / активной / неконтролируемой инфекцией, любой инфекцией, требующей парентеральных антибиотиков, в пределах двух недель до введения ИЛС;

25 - активную вирусную инфекцию гепатита В, определяемую как HBsAg-положительную, или активную вирусную инфекцию гепатита С, определяемую как обнаружение РНК HCV в сыворотке или плазме с применением чувствительного количественного молекулярного способа;

30 - носителей ВИЧ-антител (пациенты с контролируемой РНК ВИЧ допускаются, если она стабильна при медикаментозном лечении и не обнаруживается согласно стандартному лечению);

- пациентов с трансплантацией органов в анамнезе (например, трансплантацией стволовых органов или паренхиматозных органов);

- пациентов с активным тромбозом или имеющих в анамнезе тромбоз глубоких вен или легочную эмболию в пределах 4 недель до первого введения ИЛС, если они не получают надлежащего лечения и не рассматриваются исследователем как

5 - стабильные;

- пациентов с активным неконтролируемым кровотечением или выявленным геморрагическим диатезом;

10 - пациентов с выявленным клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием или состоянием, включая: потребность в антиаритмической медицинской терапии при желудочковой аритмии или другой неконтролируемой аритмии (пациенты с контролируемым мерцанием предсердий частота пульса < 90) в течение > 30 дней до включения допускаются); серьезное нарушение проводимости (например, блокаду сердца 3-й степени); неконтролируемую гипертонию; застойную сердечную недостаточность, требующую терапии в
15 данный момент; Класс III или внутривенное (IV) сердечно-сосудистое заболевание согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

20 - Функциональная классификация (NYHA); анамнез острого коронарного синдрома (включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию), коронарная

- ангиопластика, стентирование или обходное шунтирование в пределах 6 месяцев;

25 - анамнез желудочно-кишечной перфорации или внутрибрюшного абсцесса в пределах 28 дней до включения; анамнез цирроза (определяемого как установленный диагноз по классификации Чайлд-Пью В или С) или хроническая болезнь печени; анамнез легочного фиброза или подобного неконтролируемого хронического легочного заболевания; пациенты с незаживающими ранами на любой части тела;

30 - пациентов, ранее получавших: низкомолекулярные ингибиторы и/или другой подобный исследуемый препарат: ≤ 2 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от более короткого периода, химиотерапию, другие моноклональные антитела, нагруженные лекарственными средствами антитела или другие подобные экспериментальные терапевтические средства ≤ 3 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от более короткого

периода, или радиоиммуноконъюгаты или другие подобные экспериментальные терапевтические средства ≤ 6 недель или 5 периодов полувыведения, в зависимости от более короткого периода;

5 - пациенты должны восстановиться после любого НЯ (после предшествующей противораковой терапии) до показателей согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) V5.0 первой степени или ниже, нейропатия второй степени допускается;

10 - пациенты получающие гормонозаместительную терапию по причине предшествующих НЯ, не исключаются из числа участников этого исследования, если соответствующие НЯ были восстановлены до первой степени путем заместительной терапии до первого введения в исследовании;

- пациенты, получавшие mAb против NKG2A в прошлом;

15 - пациенты с известными не подвергавшимися лечению метастазами в центральную нервную систему (ЦНС) или лептоменингеальными метастазами, или сдавлением спинного мозга; пациенты с любыми из них, ранее не контролировавшимися путем хирургии или лучевой терапии, или пациенты с симптомами, указывающими на поражение ЦНС, требующее лечения (к участию допускаются только пациенты с метастазами в ЦНС, клинически и радиографически стабильными в течение четырех недель и при лечении низкими
20 кортикостероидами (допускается ≤ 10 мг/день преднизона или его эквивалента при введении в течение четырех недель);

25 - другие злокачественные новообразования, включая те, которые подвергались радикальному лечению, и для которых период ремиссии на момент отбора составляет менее пяти лет. Исключения для этой минимально требуемой длительности периода ремиссии возможны для *in situ* карциномы шейки матки и базальноклеточного рака кожи, которые считаются излечимыми при надлежащем лечении;

30 - лечение с применением системной иммуносупрессивной терапии (за исключением стероидов, назначаемых для профилактики или в хронической низкой дозе [≤ 10 мг/день эквивалента преднизона]), причем допускаются ингаляция, интраназальное, внутриглазное, местное введение и

- внутрисуставные инъекции;

- предшествующая лучевая терапия, если завершена менее чем за 4 недели до первого введения ИЛС, за исключением случаев, когда она

предусмотрена в качестве короткого курса лишь для временного облегчения симптомов;

- активное аутоиммунное заболевание, которое могло бы ухудшиться в случае приема иммуностимулирующих агентов (допускаются пациенты с сахарным диабетом I типа, витилиго, псориаз, гипо- или гипертиреозидным заболеванием, которые не требуют
- иммуносупрессивной терапии);
- введение живой вакцины в пределах 28 дней до включения; и
- установленная предшествующая тяжелая гиперчувствительность к исследуемым продуктам или любому компоненту их рецептур, включая известные тяжелые аллергические реакции на моноклональные антитела (NCI CTCAE v. 5.0 Степень ≥ 3).

Часть 2а Критерии отбора

Медицинские и терапевтические критерии включают:

- пациентов, имеющих гистологически подтвержденный неоперабельный местнораспространенный или метастатический HER2⁺ рак, определяемый как 3+ при помощи ИГХ или 2+ при помощи ИГХ и *in situ* гибридизации (ISH-), амплифицированной ($\geq 2,0$) в биопсии опухоли, взятой во время отбора;
- пациенты допускаются ко второй линии и должны пройти лечение первой линии с применением стандартной терапии, включая цитотоксическую химиотерапию и трастузумаб и пембролизумаб;
- пациенты, ранее подвергавшиеся лечению ингибитором контрольной точки (ИКТ) за прошедшие 6 месяцев, должны иметь задокументированное подтвержденное радиографическое прогрессирование с того времени согласно iRECIST перед включением в исследование;
- пациентов с измеряемым заболеванием согласно RECIST v1.1, которые должны были пройти радиологическую оценку прогрессирования в ходе предшествующей терапии перед включением в исследование;
- оценочная ожидаемая продолжительность жизни ≥ 12 недель.
- общее состояние согласно ECOG 0 или 1.

Критерии включения включают:

- достаточную гематологическую функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как:

АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, гемоглобин ≥ 8 г/дл, содержание тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л, достаточная функция коагуляции для всех пациентов (для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (за исключением антиагрегатов тромбоцитов), влияющую на уровень МНО, должен быть подтвержден достаточный терапевтический уровень МНО);

- достаточную почечную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин, согласно оценке по формуле Кокрофта-Голта; и

- достаточную печеночную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: общий сывороточный билирубин $< 1,5 \times$ ВГН (если не подтверждена болезнь Жильбера), АсАт и аланинаминотрансфераза (АлАТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН (если отклонения функции печени не вызваны лежащим в основе метастазом в печень, АсАт и АлАТ $\leq 5 \times$ ВГН).

Критерии исключения включают перечисленные выше в Части 1 плюс:

- фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 50 % согласно эхокардиограмме или радиоизотопной вентрикулографии; и

- любое противопоказание, содержащееся в инструкции по медицинскому применению маргетуксимаба.

Часть 2b Критерии отбора

Медицинские и терапевтические критерии включают:

- пациенты должны иметь гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному метастатического колоректального рака (мКРР) (все другие гистологические типы исключаются), не подлежащую хирургическому вмешательству из-за медицинских противопоказаний или неоперабельности опухоли и имеющую низкий статус микросателлитной нестабильности согласно институциональным директивам или директивам от Колледжа американских патологов;

- согласно скрининговому анализу крови на наличие цоДНК, пациенты не должны иметь: (I) мутаций RAS (KRAS и NRAS) в любом из следующих кодонов: кодонах 12 и 13 в экзоне 2, кодонах 59 и 61 в экзоне 3 и кодонах 117 и 146 в экзоне 4; и (II) мутации BRAF V600E;

- пациенты, ранее подвергнутые лечению ингибитором контрольной точки (ИКТ) за прошедшие 6 месяцев, должны иметь задокументированное подтвержденное радиографическое прогрессирование с того времени согласно iRECIST перед включением в исследование;

5 - пациенты с измеряемым заболеванием согласно RECIST v1.1, которые должны были пройти радиологическую оценку прогрессирования в ходе предшествующей терапии перед включением в исследование;

- оценочная ожидаемая продолжительность жизни ≥ 12 недель; и
- общее состояние согласно ECOG 0 или 1.

10 Критерии включения включают:

- достаточную гематологическую функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: АЧН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ≥ 8 г/дл (в случае переливания крови, оценка гемоглобина должна выполняться через 2 недели или более после переливания),
15 содержание тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$, и достаточная функция коагуляции для всех пациентов (для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (за исключением антиагрегатов тромбоцитов), должен быть подтвержден достаточный терапевтический уровень МНО);

- достаточную почечную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин., согласно оценке по формуле Кокрофта-Голта;

- достаточную печеночную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: общий сывороточный билирубин $< 1,5 \times \text{ВГН}$ (если не подтверждена болезнь Жильбера) и АсАт и аланинаминотрансфераза (АлАТ) $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$ (если отклонения функции печени не вызваны лежащим в основе метастазом в печень, АсАт и АлАТ $\leq 5 \times \text{ВГН}$); и

- калий сыворотки, фосфаты сыворотки, магний сыворотки в пределах нормы с добавлением или без него на основе последней оценки, выполненной в
30 пределах 7 дней до первого введения ИЛС.

Критерии исключения включают:

- пациентов со значительным желудочно-кишечным нарушением, включая: диарею степени > 1 на момент включения и необходимость во внутривенном кормлении;

- пациенты с сыпью на коже степени > 1 от предыдущего лечения антителом против EGFR на момент включения или с любой другой кожной токсичностью, препятствующей участию в исследовании по мнению исследователя; и

5 - известная или подозреваемая гиперчувствительность к любым из формообразующих рецептуры футуксимаба / модотуксимаба, цетуксимаба или панитумумаба (аллергические реакции третьей или четвертой степени во время предшествующей терапии с применением цетуксимаба или панитумумаба).

Испытуемые лекарственные препараты

10 Лекарственные препараты, испытываемые в данном клиническом исследовании, представлены ниже в **Таблице 3**:

Таблица 3. Исследуемые лекарственные средства (ИЛС)

Часть исследования	Вводимые ИЛС
Повышение дозы	
Часть 1a	mAb1 в течение одного цикла, с последующим переходом на монотерапию mAb3
Часть 1b	mAb1 + mAb3
Расширение дозы	
Часть 2a	mAb1 + mAb3 + маргетуксимаб
Часть 2b	mAb1 + mAb3 + футуксимаб / модотуксимаб

Часть 1 Лекарственные препараты

15 Антитело mAb1 вводят в дозе, указанной выше в **Таблице 2**, или регулируемой при необходимости. Введение осуществляют путем внутривенной инфузии раз в 2 недели (Q2W) (± 1 день) в 1-й и 15-й день каждого 28-дневного цикла. Этот 4-недельный (28-дневный) период составляет один цикл лечения. Антитело mAb1 вводят путем инфузии в течение приблизительно 30 минут.

20 Длительность инфузии может быть продлена на 30 минут или более, если это показано в случае инфузионной реакции (IRR). Если у пациента наблюдается IRR во время любого цикла, период наблюдения должен быть продлен до 2 часов вовремя этого цикла и всех последующих циклов для этого пациента.

25 Антитело mAb3 вводят в дозе 200 мг в форме внутривенной инфузии раз в 2 недели с C2D1 в Части 1a или с C1D1 в Части 1b. В случае совместного введения с mAb1 в Части 1b mAb1 вводят первым.

Часть 2 Лекарственные препараты

Введение mAb1 и mAb3 является таким, как обсуждается выше для Часть 1.

Для Части 2a маргетуксимаб вводят в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели в форме 120-минутной (2-часовой) внутривенной инфузии для первоначальной дозы, затем в течение как минимум 30 минут для всех последующих доз. Маргетуксимаб не следует вводить внутривенно струйно или в качестве болюсной дозы. Введение осуществляют через капельницу, содержащую стерильный, апирогенный, обладающий низким белковым связыванием полиэфирсульфоновый (PES) 0,2-микронный встроенный или приставной фильтр. После первых 12 недель исследователь может принять решение о введении маргетуксимаба в режиме раз в 4 недели.

Для Части 2 футуксимаб / модотуксимаб вводят в дозе 9 мг/кг в 1-й день 1-го цикла (C1D1) (насыщающая доза), а затем в дозе 6 мг/кг раз в неделю (± 2 дня), начиная с C1D8 (поддерживающие дозы) для всех последующих введений путем внутривенной инфузии. Регулирование дозы требуется в случае обнаружения изменения веса ($\pm 10\%$) относительно измеренного в начале цикла дозирования (CxD1). После первых 12 недель исследователь может принять решение о введении футуксимаба / модотуксимаба в режиме Q2W.

Критерии оценки

Для оценки заболевания и оценки ответа применяют стандартные критерии ответа (RECIST v1.1 и iRECIST v1). Оценки выполняют с интервалами, указанными в планах исследования и в случае подозрения на прогрессирование заболевания. В течение всего исследования следует применять те же способы оценки заболевания и те же технологии, что и на исходном уровне. Ответ оценивается исследователем или назначенным им квалифицированным специалистом и отмечается в каждый момент оценки как ПО, ЧО, СЗ, ПЗ или не поддающийся оценке (NE). Оценку заболевания выполняют на исходном уровне, в конце цикла 2 и в конце последующих четных циклов (приблизительно каждые 8 недель, если не требуется задержка из-за задержки введения дозы) и во время прогрессирования заболевания.

Согласно RECIST v1.1, ответ должен быть подтвержден путем оценки повторной визуализации не менее чем через 4 недели с даты, когда ответ был впервые задокументирован. Сканирование для подтверждения ответа выполняют не раньше, чем через 4 недели после первого документирования ответа или при

следующем плановом сканировании (с 8-недельным интервалом после последнего сканирования), в зависимости от клинического показания.

Исследователь применяет iRECIST для оценки ответа и прогрессирования опухоли после первоначального радиографического прогрессирования согласно RECIST v1.1; соответственно принимаются решения о лечении.

Исследователь должен рассматривать все повреждения (целевые и нецелевые) при оценке опухолевой нагрузки при повторной визуализации, прежде чем принять решение о продолжении лечения. Пациенты продолжают лечение (при отсутствии клинической нестабильности) до последующего (по меньшей мере через 4 недели после первоначальной оценки прогрессирования) радиографического подтверждения этого прогрессирования, поскольку существует вероятность связанного с иммунным ответом ложного прогрессирования. От клинически нестабильных пациентов не требуется повторная визуализация для подтверждения прогрессирования заболевания.

НЯ классифицируют по шкале NCI CTCAE версии 5.0. ДЛТ определяют как НЯ, возникающее во время 28-дневного периода наблюдения ДЛТ и оцениваемое как не связанное с прогрессированием заболевания, интеркуррентным заболеванием или сопутствующей лекарственной терапией или другой этиологией, рассматриваемое как связанное с ИЛС.

Фармакокинетические измерения включают: отдельные ФК параметры, такие как AUC или C_{max}, выводят, используя подход моделирования ФК популяции; и выполняют исследовательскую оценку отношения между отдельными ФК параметрами и конечными точками ФД для эффективности или безопасности.

Фармакодинамическими оценками являются: оценка охвата рецептора NKG2A и иммунофенотипирование на периферии, сигнатура экспрессии генов поражения цели на периферии, растворимый АЛЧ-Е и другие потенциальные растворимые факторы и биопсии опухолей для оценки фармакодинамических и прогностических биомаркеров.

Пример 11: *In vivo* эффективность mAb 1 в комбинации с антителом против PD1 в модели сингенной опухоли MC38-HLAЕ у мышей hNKG2A/hCD94 KI

Этот пример демонстрирует *in vivo* эффективность mAb 1 в комбинации с антителом против PD1 mAb3 у мышей hNKG2A/hCD94 KI (Biocytogen, Китай) с привитыми мышинными клетками рака толстой кишки MC38-HLAЕ.

Материалы и способы

Линию мышинных клеток карциномы толстой кишки MC38-HLAЕ подкожно прививали мышинной модели с двойным нокином человеческого NKG2A/CD94 (Biocytogen, Китай). Лечение начинали с объема опухоли 60 мм³ и мышей подвергали лечению три раза в неделю всего в девять приемов путем внутрибрюшинной инъекции основного буфера, mAb 1, антитела против PD1 mAb3 или комбинации mAb 1 и антитела против PD1 mAb3 (n=10/группу). Все mAb вводили в дозе 10 мг/кг. Опухоли измеряли три раза в неделю при помощи циркуля в двух измерениях и объем опухоли а мм³ вычисляли по формуле: (ширина)² x высота x 0,5.

Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом множественных сравнений Бонферрони применяли для сравнения объем опухоли в каждый момент времени между экспериментальными группами.

Результаты

Как показано на Фигуре 11, комбинированное лечение mAb1 и антителом против PD1 mAb3 вызвало большее и более раннее уничтожение опухоли по сравнению с лечением только антителом против PD1 mAb3.

Пример 12: Титрование трастузумаба с использованием MIP-1b

В этом примере описывается влияние добавления mAb1 к титруемому трастузумабу на экспрессию провоспалительного цитокина MIP-1β первичных НК-клеток *in vitro*.

Материалы и способы

Клетки WT SKOV3 активировали пептидом АЛЧ-В*0701 до следующего дня. На следующий день эти клетки культивировали совместно с NKG2A+ НК-клетками, выделенными из свежих МНПК, в соотношении 10:1 в присутствии 10 нг/мл IL-2 и антител против NKG2A. Данные демонстрируют уровень MIP-1β в совместных культурах с одним донором. Подобным образом клетки N87, ВхРС3, SKOV3, А375, А549 и JIMT-1, трансдуцированные АЛЧ-Е для стабильной

экспрессии АЛЧ-Е на поверхности, культивировали совместно с NKG2A+ НК-клетками, выделенными из свежих МНПК, в соотношении 10:1 в присутствии 10 нг/мл IL-2 и антител против NKG2A и/или против HER2 или контрольных антител. Данные демонстрируют уровень MIP-1 β в совместных культурах с одним донором. После 48 часов культивирования супернатанты собирали и концентрацию MIP-1 β количественно определяли с применением анализа ELISA (Invitrogen, 88-7034-88).

Результаты

Антитело mAb1 в концентрации 25 мкг/мл вызывало секрецию НК-клеток MIP-1 β при совместном культивировании с АЛЧ-Е+ раковыми клетками. Добавление титруемого трастузумаба к антителу IgG1 LALA (изотипический контроль) вызывало дозозависимую индукцию секреции MIP-1 β , и этот эффект повышался при комбинировании титруемого трастузумаба с mAb1 (**ФИГУРА 12А**). Для всех шести линий клеток, трансдуцированных АЛЧ-Е, существует зависящее от дозы трастузумаба повышение MIP-1 β при комбинировании трастузумаба с mAb1, даже в низкой концентрации, по сравнению с контрольным антителом IgG1 LALA (**ФИГУРА 12В**).

Пример 13: Комбинаторное влияние двойного блокирования PD-1 и NKG2A на лимфоциты периферической крови

Материалы и способы

Лимфоциты периферической крови (PBL) трех здоровых доноров выделяли путем извлечения клеток CD14+ из мононуклеаров периферической крови. 5000 PBL помещали в 96-луночные планшеты с круглым дном с 5000 клетками SKOV3, трансдуцированными лентивирусными векторами, сверхэкспрессирующими АЛЧ-Е и PD-L1, и активировали 1 мкг/мл трастузумаба или 1 мкг/мл трастузумаба плюс 1 мкМ золедроната. Кроме того, PBL также обрабатывали mAb1 (10 мкг/мл), пембролизумабом (10 мкг/мл), комбинацией mAb1 (10 мкг/мл) и пембролизумаба (10 мкг/мл) или соответствующими изотипическими контролями IgG1-LALA (10 мкг/мл), IgG4 (10 мкг/мл) или их комбинацией. Супернатанты собирали после 3-х дней инкубации и концентрацию растворимых медиаторов определяли при помощи электрохемолуминесценции с применением комплекта мультицитокиновой панели U-Plex (K151AEL-4, Mesoscale Discovery) на планшет-ридере Meso QuickPlex SQ120 (Mesoscale Discovery).

Результаты

PBL активировали только трастузумабом в присутствии HER2-положительных клеток SKOV3, подвергнутых инженерии для сверхэкспрессии АЛЧ-Е и PD-L1, или трастузумабом и фосфоантигенами, повышающую регуляцию которых на поверхности клеток SKOV3 обеспечивали путем добавления золедроната. Эффект блокирования конечных точек PD-1 и NKG2A оценивали отдельно или в комбинации в обоих контекстах активации путем измерения секреции IFN- γ , цитокина с множественной противоопухолевой активностью; гранзима В, который опосредует прямую цитотоксичность; и MIP-1 β /CCL4, провоспалительного хемокина. Активация трастузумаба, отдельно или в комбинации с отдельными агентами mAb1 или пембролизумабом, вызывал слабую секреции растворимых медиаторов или не вызывал ее. Однако в случае Донора 1 триплетная комбинация трастузумаба, mAb1 и пембролизумаб обеспечивала значительное повышение секреции IFN- γ , гранзима В и MIP-1 β , как показано на Фигуре 13А. Когда PBL активировали трастузумабом и индуцированными золедронатом фосфоантигенами, блокада одного NKG2A антителом mAb1, как правило, приводила к повышенной секреции растворимых медиаторов, тогда как блокада одного PD-1 не давала или давала незначительный эффект по сравнению с соответствующими отдельными изотипическими контролями. Кроме того, комбинация mAb1 и пембролизумаба в результате приводила к повышению секреции IFN- γ , гранзима В и MIP-1 β у всех доноров по сравнению с обработкой mAb1 в отдельности и по сравнению с комбинацией IgG1-LALA и изотипическими контролями IgG4. Эти результаты демонстрируют комбинаторное влияние двойной блокады NKG2A/PD-1 в контексте стимуляции трастузумаба.

Пример 14: Клинический протокол фазы 1b/2 для комбинированной терапии с применением mAb1

В этом примере описывается открытое нерандомизированное, многогрупповое, многоцентровое исследование фазы 1b/2 с изучением безопасности, переносимости и противоопухолевой активности mAb1 в комбинации с пембролизумабом при MSI-H/dMMR местнораспространенном неоперабельном или метастатическом колоректальном раке (мКРР) и тройной комбинации mAb1, пембролизумаба и трастузумаба при HER2-положительном

местнораспространенном неоперабельном или метастатическом раке гастроэзофагеального соединения (GEJ) и аденокарциноме желудка (GA).

Максимальная длительность исследования для каждого участвующего пациента: каждый пациент, участвующий в исследовании, получает
5 приблизительно четыре месяца лечения плюс три месяца последующего наблюдения безопасности. Для всех пациентов максимальная длительность периода лечения не превышает 2 года.

План исследования

Каждый из двух режимов **mAb1+пембролизумаб (ФИГУРА 14) и**
10 **mAb1+пембролизумаб+трастузумаб (ФИГУРА 15)** клинического исследования описывается ниже.

Первая первичная цель состоит в оценке противоопухолевой активности и эффективности комбинации mAb1 и пембролизумаба у пациентов с MSI-
H/dMMR (deficient Mismatch Repair) колоректальным раком (КРР) и
15 предварительной эффективности комбинации mAb1, пембролизумаба и трастузумаба у пациентов с HER2-положительным раком гастроэзофагеального соединения (GEJ) и аденокарциномой желудка (GA) путем оценки суммарной частоты ответов (СЧО) согласно оценкам центра с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST) v1.1.

Вторая первичная цель состоит в оценке профиля безопасности и переносимости комбинации mAb1 и пембролизумаба у пациентов с MSI-
H/dMMR КРР и безопасности и переносимости триплетной комбинации S095029,
пембролизумаба и трастузумаба у пациентов с HER2-положительным раком
гастроэзофагеального соединения (GEJ) и аденокарциномой желудка (GA).

Первая вторичная цель состоит в характеристике фармакокинетического (ФК) профиля mAb1 в комбинации с пембролизумабом у пациентов с КРР и ФК
25 профиля mAb1 в комбинации с пембролизумабом и трастузумабом у пациентов с HER2-положительным.

Вторая вторичная цель состоит в исследовании потенциального ФК/ФД
30 взаимодействия между mAb1, пембролизумабом и трастузумабом при раке желудка и пищевода и раке желудка и между mAb1 и пембролизумабом при колоректальном раке.

Третья вторичная состоит в продолжении оценки ФК/ФД профиля для дальнейшей характеристики рекомендуемой дозы Фазы 2 (RP2D) каждой комбинации.

5 Четвертая вторичная цель состоит в оценке иммуногенности каждого антитела в комбинациях путем оценки потенциала для образования антитела к лекарственному средству (ADA).

Пятая вторичная цель состоит в оценке дополнительных параметров эффективности для оценки противоопухолевой активности каждой комбинации.

Методология

10 Это исследование определяет безопасность, переносимость и противоопухолевую активность mAb1 в комбинации с пембролизумабом при MSI-H/dMMR местнораспространенном неоперабельном раке или мКРР и тройной комбинации mAb1, пембролизумаба и трастузумаба при HER2-положительном местнораспространенном неоперабельном раке желудка и
15 пищевода и раке желудка.

mAb1+пембролизумаб

Для когорты расширенной фазы 2 пациенты получают лечение с применением S095029 в RP2D путем внутривенной инфузии раз в 3 недели в 1-й день каждого 21-дневного цикла и 200 мг пембролизумаба путем внутривенной
20 инфузии раз в 3 недели в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Критерии отбора

Пациентами являются мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет. Медицинские и терапевтические критерии включают:

25 - пациенты должны иметь гистологически или цитологически подтвержденную местнораспространенную неоперабельную аденокарциному или мКРР;

- пациенты должны иметь высокий статус микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицит исправления ошибок спаривания ДНК (dMMR) на момент постановки диагноза согласно институциональным
30 директивам или директивам от Колледжа американских патологов;

- пациенты должны иметь прогрессирование после по меньшей мере 2 предыдущих линий, включая утвержденный агент против PD (L)-1, такой как пембролизумаб или ниволумаб, в комбинации с ипилимумабом и стандартными

режимами химиотерапии на основе агентов фторпиримидина с оксалиплатином или иринотеканом;

- возможно включение пациентов с мутацией BRAF (V600E), прошедших лечение с применением ингибитора BRAF энкорафениба во время второй линии;

- пациенты с измеряемым заболеванием согласно RECIST v1.1;

- пациенты должны представить соответствующую архивную или свежевзятую биопсию опухоли;

- оценочная ожидаемая продолжительность жизни ≥ 12 недель;

- общее состояние согласно ECOG 0 или 1.

Критерии включения включают:

- достаточную гематологическую функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, гемоглобин ≥ 8 г/дл. В случае переливания крови содержание тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л, достаточная функция коагуляции для всех пациентов;

- достаточную почечную функцию на основе последней оценки, определяемую как клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин;

- достаточную печеночную функцию, определяемую как: общий сывороточный билирубин $< 1,5 \times$ ВГН (если не подтверждена болезнь Жильбера $< 3 \times$ ВГН), АсАт и АлАТ $\leq 3,0 \times$ ВГН;

- калий сыворотки, фосфаты сыворотки, магний сыворотки в пределах нормы с добавлением или без него на основе последней оценки.

Критерии исключения включают:

- радикальную операцию в пределах 4 недель до первого введения ИЛС;

- пациентов с любой другой серьезной / активной / неконтролируемой инфекцией;

- активную вирусную инфекцию гепатита В;

- носителей ВИЧ-антител;

- пациентов с трансплантацией органов в анамнезе;

- пациентов с активным тромбозом или имеющих в анамнезе тромбоз глубоких вен или легочную эмболию;

- пациентов с активным неконтролируемым кровотечением;

- пациентов с незаживающими ранами на любой части тела;

- пациентов, получавших mAb против NKG2A в прошлом;

- пациентов с известными нелечеными нарушениями центральной нервной системы (ЦНС);

- лечение с применением системной иммуносупрессивной терапии;

5 - предшествующую лучевую терапию, если завершена менее чем за 4 недели до первого введения ИЛС;

- активное аутоиммунное заболевание, которое могло бы ухудшиться в случае приема иммуностимулирующих агентов;

- введение живой вакцины в пределах 28 дней до включения;

10 - установленную предшествующую тяжелую гиперчувствительность к исследуемым продуктам или любому компоненту их рецептур;

- любое противопоказание, содержащееся в инструкции по медицинскому применению пембролизумаба.

mAb1+пембролизумаб+трастузумаб

15 Пациенты во вводной когорте получают лечение с применением mAb1 в рекомендуемой дозе Фазы 2 (RP2D) путем внутривенной инфузии раз в 3 недели в 1-й день каждого 21-дневного цикла, трастузумаба в насыщающей дозе 8 мг/кг путем внутривенной инфузии в 1-й день 1-го цикла с последующим введением 6 мг/кг раз в 3 недели и 200 мг пембролизумаба путем внутривенной инфузии раз в 3 недели. Для расширенной когорты фазы 2 пациенты получают лечение с
20 применением mAb1 в RP2D путем внутривенной инфузии раз в 3 недели в 1-й день каждого 21-дневного цикла, трастузумаба в насыщающей дозе 8 мг/кг путем внутривенной инфузии в 1-й день 1-го цикла с последующим введением 6 мг/кг раз в 3 недели и 200 мг пембролизумаба путем внутривенной инфузии раз в 3 недели.

25 **Критерии отбора**

Пациентами являются мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет. Медицинские и терапевтические критерии включают:

- пациентов с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим раком гастроэзофагеального соединения и раком желудка;

30 - пациентов, имеющих гистологически подтвержденный неоперабельный местнораспространенный или метастатический HER2⁺ рак;

- пациентов с прогрессированием после по меньшей мере двух линий лечения, включая первую линию с применением фторпиримидина и комбинаций

на платиновой основе, включая трастузумаб с пембролизумабом или без него, и вторую линию в режиме стандартного лечения;

- пациентов с измеряемым заболеванием согласно RECIST v1.1;
- оценочную ожидаемую продолжительность жизни ≥ 12 недель;
- 5 - общее состояние согласно ECOG 0 или 1.

Критерии включения включают:

- достаточную гематологическую функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до введения первых исследуемых лекарственных средств (ИЛС), определяемую как: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, гемоглобин ≥ 8 г/дл, содержание тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л;
- 10

- достаточную функцию коагуляции для всех пациентов;
- достаточную почечную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин;
- 15

- достаточную печеночную функцию на основе последней оценки, выполненной в пределах 7 дней до первого введения ИЛС, определяемую как: общий сывороточный билирубин $\leq 1,5$ x верхняя граница нормального диапазона (ВГН); аспаратаминотрансфераза (АсАт) и аланинаминотрансфераза (АлАТ) ≤ 3 x ВГН.

20 Критерии исключения включают:

- фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 50 % согласно эхокардиограмме;

- любое противопоказание, содержащееся в инструкции по медицинскому применению трастузумаба или пембролизумаба;

- 25 - радикальную операцию в пределах 4 недель до первого введения ИЛС;
- пациентов с любой другой серьезной / активной / неконтролируемой инфекцией;

- активную вирусную инфекцию гепатита В;
- носителей ВИЧ-антител;
- 30

- пациентов с трансплантацией органов в анамнезе;

- пациентов с активным тромбозом или имеющих в анамнезе тромбоз глубоких вен или легочную эмболию;

- пациентов с активным неконтролируемым кровотечением;

- пациентов с выявленным клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием;
- анамнез желудочно-кишечной перфорации или внутрибрюшного абсцесса;
- 5 - анамнез цирроза или хронической болезни печени;
- анамнез легочного фиброза или подобного неконтролируемого хронического легочного заболевания;
- пациентов с незаживающими ранами на любой части тела;
- пациентов, получавших mAb против NKG2A в прошлом;
- 10 - пациентов с известными нелечеными нарушениями центральной нервной системы (ЦНС);
- лечение с применением системной иммуносупрессивной терапии;
- предшествующую лучевую терапию, если завершена менее чем за 4 недели до первого введения ИЛС;
- 15 - активное аутоиммунное заболевание.

Критерии оценки

Для обоих режимов оценку опухоли выполняют каждые 9 недель (+/-7 дней) путем медицинской визуализации, и в случае ответа подтверждение требуется по меньшей мере через 4 недели после него. Пациенты проходят наблюдение каждые 90 дней (+/- 7 дней) для оценки статуса выживаемости после прогрессирования заболевания. Период последующего наблюдения выживаемости длится до 2-х лет.

Таблица 4. Последовательности

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
NKG2A			
mAb1	1	H-CDR1	GFTFSDYY
	2	H-CDR2	ISTSGSTI
	3	H-CDR3	CARDHYYSRQVIGYW
	4	L-CDR1	QGISSW
	5	L-CDR2	AAS
	6	L-CDR3	CQQANSFPYTF
	7	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMRWIRQAPGKGLEWVSHISTSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHYYSRQVIGYWQGTTLVTVSS
	8	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK
	9	HC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMRWIRQAPGKGLEWVSHISTSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHYYSRQVIGYWQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	10	LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
mAb2	11	H-CDR1	GFTFSSYA
	12	H-CDR2	ISNSGGTT
	13	H-CDR3	CAKAHYIYARGYFDYW
	14	L-CDR1	QGISSW
	15	L-CDR2	AAS
	16	L-CDR3	CQQANSFPYTF
	17	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWRQAPGKGLEWVSTISNSGGTTYYADSVKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAHYIYARGYFDYWQGTTLVTVSS
	18	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKSGKAPKLLIYAASSLQIGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIK

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
	19	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISNSGGTTYADSVKGRFTISRDN SKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAHYARGYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
	20	LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKSGKAPKLLIYAASSLQIGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD-1			
ниволумаб	21	H-CDR1	NSGMH
	22	H-CDR2	VIWYDGSKRYYADSVKG
	23	H-CDR3	NDDY
	24	L-CDR1	RASQSVSSYLA
	25	L-CDR2	DASNRAT
	26	L-CDR3	QQSSNWPRT
	27	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVTVSS
	28	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK
	29	HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLGLK
	30	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
пембролизумаб	31	H-CDR1	NYMY

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
	32	H-CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN
	33	H-CDR3	RDYRFDMGFDY
	34	L-CDR1	RASKGVSTSGYSYLH
	35	L-CDR2	LASYLES
	36	L-CDR3	QHSRDLPLT
	37	VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTL TTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS
	38	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK
	39	HC	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTL TTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK
40	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	
цемиплимаб	41	H-CDR1	GFTFSNFG
	42	H-CDR2	ISGGGRDT
	43	H-CDR3	VKWGNIYFDY
	44	L-CDR1	LSINTF
	45	L-CDR2	AAS
	46	L-CDR3	QQSSNTPFT
	47	VH	EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYFADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNLSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGTTLTVTVSS
	48	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDSTITCRASLSINTFLNHWYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFSGSGSGTD F'LTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFR
	49	HC	EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYFADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNLSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGTTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVE

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
			VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK
	50	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDSTITTCRASLSINTFLNWIYQQKPKGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
достарлимаб	51	H-CDR1	GFTFSSYDMS
	52	H-CDR2	TISGGGSYTY
	53	H-CDR3	PYYAMDY
	54	L-CDR1	KASQDVGTAVA
	55	L-CDR2	WASTLHT
	56	L-CDR3	QHYSSYPWT
	57	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYQQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTFTVTVSS
	58	VL	DIQLTQSPSFLSAYVGDRVITTCASQDVGTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK
	59	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYQQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK
60	LC	DIQLTQSPSFLSAYVGDRVITTCASQDVGTAVAWYQQKPKGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
mAb3	61	H-CDR1	GFTFTRYD
	62	H-CDR2	IGDSNKMT
	63	H-CDR3	CAKGSCIAWDEAGRIDAW
	64	L-CDR1	GSYDGSSY
	65	L-CDR2	NNN
	66	L-CDR3	CGSYDRPETNSDYVGMF

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
	67	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYDMVWVRQAPGKGLEWVAGIGDSNKMTRYAPAVKGRATI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGCSCACWDEAGRIDAAGQGTTLVTVSS
	68	VL	SYELTQDPAVSVVALGQTVRITCSGGGSYDGSSYGYWYQQKPGQAPVTVIYNNNNRPSDIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYICGSYDRPETNSDYVGMFGSGTKVTVL
	69	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYDMVWVRQAPGKGLEWVAGIGDSNKMTRYAPAVKGRATI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGCSCACWDEAGRIDAAGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	70	LC	SYELTQDPAVSVVALGQTVRITCSGGGSYDGSSYGYWYQQKPGQAPVTVIYNNNNRPSDIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYICGSYDRPETNSDYVGMFGSGTKVTVLQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS
ретифанлимаб	71	H-CDR1	SYWMN
	72	H-CDR2	VIHPSDSETWLDQKFKD
	73	H-CDR3	EHYGTSPFAY
	74	L-CDR1	RASESVDNYGMSFMN
	75	L-CDR2	AASNQGS
	76	L-CDR3	QQSKEVPYT
	77	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSYWMNWVRQAPGQGLEWIGVIHPSDSETWLDQKFKDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREHYGTSPFAYWGQGTTLVTVSS
	78	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGMSFMNWFQQKPGQPPKLLIHAASNQGSQVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSKEVPYTFGGGTKVEIK
79	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSYWMNWVRQAPGQGLEWIGVIHPSDSETWLDQKFKDRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREHYGTSPFAYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
80	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGMSFMNWFQQKPGQPPKLLIHAASNQGSQVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSKEVPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLL	

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
			NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
PD-L1			
атезолизумаб	81	H-CDR1	GFTFSDSWIH
	82	H-CDR2	AWISPYGGSTYYADSVKG
	83	H-CDR3	RHWPGGFDY
	84	L-CDR1	RASQDVSTAVA
	85	L-CDR2	SASFLYS
	86	L-CDR3	QQYLYHPAT
	87	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVTVSS
	88	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT KVEIK
	89	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPSSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	90	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
авелумаб	91	H-CDR1	SYIMM
	92	H-CDR2	SIYPSGGITFYADTVKG
	93	H-CDR3	IKLGTVTTVDY
	94	L-CDR1	SCTGTSSDVGGYNYVS
	95	L-CDR2	DVSNRPS
	96	L-CDR3	SSYTSSSTRV
	97	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGT LVTVSS
	98	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGT KVTVL

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
	99	HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSSGGITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK
	100	LC	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTSRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAFTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
дурвалумаб	101	H-CDR1	GFTFSRYWMS
	102	H-CDR2	NIKQDGSEKYYVDSVKG
	103	H-CDR3	EGGWFGELAFDY
	104	L-CDR1	RASQRVSSSYLA
	105	L-CDR2	DASSRAT
	106	L-CDR3	QQYGSLPWT
	107	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSS
	108	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK
	109	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK
	110	LC	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
EGFR			
цетуксимаб	111	H-CDR1	NYGVH

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
	112	H-CDR2	VIWSSGNTDYNTPFPTS
	113	H-CDR3	ALTYDYEFAY
	114	L-CDR1	RASQSIGTNIH
	115	L-CDR2	YASESIS
	116	L-CDR3	QQNNNWPTT
	117	VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTRSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSA
	118	VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGNPPPLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK
	119	HC	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTRSRLSIN KDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKKCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	120	LC	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGNPPPLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEN
	панитумумаб	121	H-CDR1
122		H-CDR2	HIYYSGNTNYNPSLKSR
123		H-CDR3	DRVTGAFDI
124		L-CDR1	ASQDISNYLN
125		L-CDR2	DASNLET
126		L-CDR3	QHFDHLPLA
127		VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRILT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGMVTVSS
128		VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASQDISNYLNWYQQKPKGAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSQLQPEDIATYFCQHFDHLPLAFGGGKVEIK
129		HC	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPGKGLEWIGHIYYSGNTNYNPSLKSRILT ISIDTSKTQFSLKLSVTAADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVNHNKPSN TKVDKTKVERKCCVCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
			EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
	130	LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFRSGSGSGTDFTFTISSLQPEDVATYFCQHFHDLPLAFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
футуксимаб	131	H-CDR1	GYTFTSYW
	132	H-CDR2	IYPGSRST
	133	H-CDR3	TRNGDYVSSGDAMDY
	134	L-CDR1	QDIGNY
	135	L-CDR2	YTS
	136	L-CDR3	QHYNTVPPT
	137	VH	EVQLQQPGSELVIRPGASVKLSCKASGYTFSTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSRSTNYDEKFKSKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRNGDYVSSGDAMDYWGQGTSTVTVSS
	138	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVITISCRTSQDIGNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRHLHSGVPSRFRSGSGSGTDFSLTINNVEQEDVATYFCQHYNTVPPTFGGGTKLEIK
	139	HC	EVQLQQPGSELVIRPGASVKLSCKASGYTFSTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSRSTNYDEKFKSKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRNGDYVSSGDAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG
140	LC	DIQMTQTTSSLSASLGDRVITISCRTSQDIGNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRHLHSGVPSRFRSGSGSGTDFSLTINNVEQEDVATYFCQHYNTVPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
модотуксимаб	141	H-CDR1	GYTFTSHW
	142	H-CDR2	INPSSGRN
	143	H-CDR3	VRYYGYDEAMDY
	144	L-CDR1	KSLLSHNGITY
	145	L-CDR2	QMS
	146	L-CDR3	AQNLELPYT

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
	147	VH	QVQLQQPGAELVEPGGSVKLSCKASGYTFTSHWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSSGRNNYNEKFKSKATL TVDKSSSTAYMQFSSLTSEDSAVYYCVRYGYDEAMDYWGQGTSTVTVSS
	148	VL	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLSASGVPDRFSSS GSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNLELPYTFGGGTKLEIK
	149	HC	QVQLQQPGAELVEPGGSVKLSCKASGYTFTSHWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSSGRNNYNEKFKSKATL TVDKSSSTAYMQFSSLTSEDSAVYYCVRYGYDEAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
	150	LC	DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLSASGVPDRFSSS GSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNLELPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
HER2			
трастузумаб	151	H-CDR1	GFNIKDTYI
	152	H-CDR2	YPTN
	153	H-CDR3	GGDGFYAMD
	154	L-CDR1	QDVNTAV
	155	L-CDR2	AS
	156	L-CDR3	HYTTPP
	157	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTSLVTVSS
	158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTD FTLTISSSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIK
159	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
160	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGRSGTD	

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
			FTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
маргетуксимаб	161	H-CDR1	DTYIH
	162	H-CDR2	RIYPTNGYTRYDPKFQD
	163	H-CDR3	WGGDGFYAMDY
	164	L-CDR1	KASQDVNTAVA
	165	L-CDR2	SASFRYT
	166	L-CDR3	QQHYTTPPT
	167	VH	QVQLQQSGPELVKPGASLKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGRIYPTNGYTRYDPKFQDKATI TADTSSNTAYLQVSRLTSED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGASVTVSS
168	VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVAWYQQKPGHSPKLLIYSASFRYTGVPDRFTGSRSGTD FTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYTTPPTFGGGTKVEIK	
169	HC	QVQLQQSGPELVKPGASLKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGRIYPTNGYTRYDPKFQDKATI TADTSSNTAYLQVSRLTSED TAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGASVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
170	LC	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVAWYQQKPGHSPKLLIYSASFRYTGVPDRFTGSRSGTD FTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYTTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	
Человеческий NKG2A UniProt P26715	171		MDNQGVIIYSDLNLPNPKRQQRKPKGNKNSILATEQEITYAELNLQKASQDFQNDKTYHCKDLP SAPEK LIVGILGIIICLILMASVVTIVVIPSTLIQRHNSSLNTRTQKARHCGHCPEEWITYSNSCYIIGKERRTW EESLLACTSKNSSLLSIDNEEEMKFLSIISSPSSWIGVFRNSSHHPWVTMNGLAFKHEIKDSDNAELNCAV LQVNRKLSAQCGSSIIYHCKHKL
Человеческий PD-1 UniProt Q15116	172		MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRM SPSNQTDKLAAPFEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAI SLAPKAQIKESLRA ELRVTERRAEVP TAHPSPPPPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRARGTIGARRTGQPLK

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
			EDPSAVPVFVSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSPGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPE DGHCSWPL
Человеческий PD-L1 UniProt Q9NZQ7	173		MRI FAVFI FMTYWHL LNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNI IQFVHG EEDLKVQHSSYRQRARLLKQDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQR ILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSDDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCT FRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSK KQSDTHLEET
Человеческий EGFR UniProt P00533	174		MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEVVLGNLEITYV QRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERI PLENLQIIRGNMYYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNL QEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKL TKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVN PEGKYSFGATCVKKCPRNYVVDHGSVCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLS INATNIKHFKNCTSIGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAF ENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKI ISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGE PREFVENSEC IQCHP ECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTG PGLEGCP TNGPKI PS IATGMVGALLLLLVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPN QALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVD NPHVCRL LGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAA RNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGKVPIKWMAL SILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTF GSKPYDGI PASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMI DADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLV IQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVVD ADEYLI PQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACI DRNGLQSIKTKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPS RDPHYQDPHSTAVGNPEYLN TVQPTCVNSTFDS PAHWAQKGS HQI SLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGS TAENAEYLRVAPQSSEFIGA
Человеческий HER2 UniProt P04626	175		MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMLRRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNAS

Антитело	SEQ	Описание	Последовательность
			<p>LSFLQDIQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTT PVTGASPGGLREL QLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSE DCQSLTRTV CAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFE SMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCKSPCARVCYGLGMEHL REVRVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSL DLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHNTLHLCFVHTVPWDQLFRNPH QALLHTANRPEDECVGEGGLACHQLCARGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECVRLQGLPREYVNRHC LPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPFCVARCP SGVKPDL SYMPIWKFPDEEGACQPIKTNC THSCVDLDDKGC PAEQRASPLTSII SAVVGILLVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRLLQETELVEPL TPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGT VYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTS PKANKEILDE AYVMAGVGS PYVSRL LGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVREN RGLGSQDLLNWC MQIAKGMSYLEDVR LVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDET EYHADGGKVP IKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGV TVWELMTFGAKPYDGI PAREIPDLLEKGERLPQPP ICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFREL VSEFSRMA RDPQRFVVIQNE DLGPASPLDSTFYRSLLEDDMGDLVDAE EYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRSS STRSGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGA AKGLQSLPTHDPSP LQRYSEDPTVPL PSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPPIIPEGPLPAAR PAGATLERPKT LSPGKNGVVKDVFAFGGA VENPEYLTPQGGAAPQHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV</p>
(Gly4-Ser) ₃ Линкерная последователь- ность	176		GGGGSGGGSGGGGS

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ повышения иммунитета у пациента, который в этом нуждается, включающий введение пациенту

5 а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, которая конкурирует или перекрестно конкурирует за связывание с человеческим NKG2A с антителом, включающим аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепи SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно, или SEQ ID NO: 19 и 20, соответственно, или связывается с тем же эпитопом человеческого NKG2A, что и упомянутое антитело; и, необязательно

10 б) антитела против PD-1 или антитела против PD-L1, или его антигенсвязывающей части; и, необязательно,

15 в) компонента антитела против EGFR, включающего одно или два антитела против EGFR или их антигенсвязывающие части, или антитела против HER2.

2. Способ по п. 1, причем способ включает введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части и антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части;

20 б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части и антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части;

в) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части и компонента против EGFR;

25 г) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части;

д) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части и компонента против EGFR; или

30 е) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, антитела против PD-L1 или его антигенсвязывающей части и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части.

3. Способ по пп. 1 или 2, причем гипервариабельные области тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельные области легкой цепи (L-CDR) 1 - 3 антитела против NKG2A включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; или
- 5 б) SEQ ID NO: 11 - 16, соответственно.

4. Способ по п. 3, причем вариабельная область тяжелой цепи (VH) и вариабельная область легкой цепи (VL) антитела против NKG2A включают аминокислотные последовательности:

- 10 а) SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 17 и 18, соответственно.

5. Способ по п. 4, причем тяжелая цепь (HC) и легкая цепь (LC) антитела против NKG2A включают аминокислотные последовательности:

- 15 а) SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 19 и 20, соответственно.

6. Способ по одному из пунктов 1 - 5, причем гипервариабельные области тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельные области легкой цепи (L-CDR) 1 - 3 антитела против PD-1 включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 21 - 26, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 41 - 46, соответственно;
- 25 г) SEQ ID NO: 51 - 56, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 71 - 76, соответственно.

7. Способ по п. 6, причем вариабельная область тяжелой цепи (VH) и вариабельная область легкой цепи (VL) антитела против PD-1 включают аминокислотные последовательности:

- 30 а) SEQ ID NO: 27 и 28, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 47 и 48, соответственно;

- г) SEQ ID NO: 57 и 58, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно.

5 8. Способ по п. 7, причем тяжелая цепь (HC) и легкая цепь (LC) антитела против PD-1 включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 29 и 30, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно;
- 10 в) SEQ ID NO: 49 и 50, соответственно;
- г) SEQ ID NO: 59 и 60, соответственно;
- д) SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; или
- е) SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно.

15 9. Способ по одному из пунктов 1 - 5, причем антителом против PD-1 является ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, достарлимаб или ретифанлимаб.

20 10. Способ по одному из пунктов 1 - 5, причем гипервариабельные области тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельные области легкой цепи (L-CDR) 1 - 3 антитела против PD-L1 включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 81 - 86, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 91 - 96, соответственно; или
- 25 в) SEQ ID NO: 101 - 106, соответственно.

30 11. Способ по п. 10, причем вариабельная область тяжелой цепи (VH) и вариабельная область легкой цепи (VL) антитела против PD-L1 включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 87 и 88, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 97 и 98, соответственно; или
- 30 в) SEQ ID NO: 107 и 108, соответственно.

12. Способ по п. 11, причем тяжелая цепь (HC) и легкая цепь (LC) антитела против PD-L1 включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 89 и 90, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 99 и 100, соответственно; или
- в) SEQ ID NO: 109 и 110, соответственно.

5 13. Способ по одному из пунктов 1 - 5, причем антителом против PD-L1 является атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб.

10 14. Способ по одному из пунктов 1 - 13, причем компонент против EGFR включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с гипервариабельными областями тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельными областями легкой цепи (L-CDR) 1 - 3, которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 121 - 126, соответственно;
- 15 в) SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно.

20 15. Способ по п. 14, причем компонент против EGFR включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с вариабельной областью тяжелой цепи (VH) и вариабельной областью легкой цепи (VL), которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 127 и 128, соответственно;
- 25 в) SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно.

30 16. Способ по п. 15, причем компонент против EGFR включает антитело против EGFR с тяжелой цепью (HC) и легкой цепью (LC), которые включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно;
- б) SEQ ID NO: 129 и 130, соответственно;
- в) SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно; или
- г) SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

17. Способ по одному из пунктов 1 - 13, причем компонент против EGFR включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с гипервариабельными областями тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельными областями легкой цепи (L-CDR) 1 - 3, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с H-CDR1-3 и L-CDR1-3, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно.

18. Способ по п. 17, причем компонент против EGFR включает антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с вариабельной областью тяжелой цепи (VH) и вариабельной областью легкой цепи (VL), которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть с VH и VL, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно.

19. Способ по п. 18, причем компонент против EGFR включает антитело против EGFR с тяжелой цепью (HC) и легкой цепью (LC), которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитело против EGFR с HC и LC, которые включают аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

20. Способ по одному из пунктов 1 - 13, причем компонентом против EGFR является цетуксимаб, панитумумаб, футуксимаб, модотуксимаб или футуксимаб + модотуксимаб.

21. Способ по одному из пунктов 1 - 13, причем гипервариабельные области тяжелой цепи (H-CDR) 1 - 3 и гипервариабельные области легкой цепи (L-CDR) 1 - 3 антитела против HER2 включают аминокислотные последовательности:

- а) SEQ ID NO: 151 - 156, соответственно; или
- б) SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно.

22. Способ по п. 21, причем переменная область тяжелой цепи (VH) и переменная область легкой цепи (VL) антитела против HER2 включают аминокислотные последовательности:

- 5 а) SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или
 б) SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно.

23. Способ по п. 22, причем тяжелая цепь (HC) и легкая цепь (LC) антитела против HER2 включают аминокислотные последовательности:

- 10 а) SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно; или
 б) SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

24. Способ по одному из пунктов 21 - 23, причем антитело против HER2 или антигенсвязывающая часть конъюгированы с DXd или DM1.

15 25. Способ по одному из пунктов 1 - 13, причем антителом против HER2 является трастузумаб, маргетуксимаб, трастузумаб дерукстефан или трастузумаб эмтанзин.

26. Способ по п. 1, включающий введение пациенту:

20 а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; и антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно;

25 б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; и антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; или

30 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; и антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно.

27. Способ по п. 1, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно;

5 антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; и

10 компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

15 б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; и

20 компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

25 в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и

30 компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

28. Способ по п. 1, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 61 - 66, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 67 и 68, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

29. Способ по п. 1, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 71 - 76, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 161 - 166, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8,

соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 77 и 78, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 167 и 168, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 79 и 80, соответственно; и антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 169 и 170, соответственно.

30. Способ по п. 1, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 151 - 156, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и антитела против HER2 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 157 и 158, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно.

31. Способ по п. 1, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 131 - 136, соответственно, и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141 - 146, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно;

антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR или его антигенсвязывающую часть, включающую аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 137 и 138, соответственно, и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 147 и 148, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и

компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно.

32. Способ по п. 1, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1 - 6, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31 - 36, соответственно; и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности H-CDR1-3 и L-CDR1-3 SEQ ID NO: 111 - 116, соответственно;

б) антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 7 и 8, соответственно; антитела против PD-1 или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 37 и 38, соответственно; и антитела против EGFR или его антигенсвязывающей части, включающей аминокислотные последовательности VH и VL SEQ ID NO: 117 и 118, соответственно; или

в) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 119 и 120, соответственно.

33. Способ по одному из пунктов 1 - 32, причем антитела или антигенсвязывающие части вводят пациенту одновременно.

34. Способ по одному из пунктов 1 - 32, причем антитела или антигенсвязывающие части вводят пациенту последовательно.

35. Способ по одному из пунктов 1 - 34, причем пациент страдает от рака.

36. Способ по п. 35, причем рак является гематологической злокачественной опухолью.

37. Способ по п. 35, причем рак является солидной опухолью.

38. Способ по п. 37, причем рак является колоректальным раком, раком желудка или раком желудка и пищевода.

5

39. Способ по одному из пунктов 1 - 38, причем антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 8, 20, 100, 300, 750 или 1500 мг, причем необязательно антитело или часть вводят раз в две недели или раз в три недели.

10

40. Способ по одному из пунктов 1 - 39, причем антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 200 мг, причем необязательно антитело или часть вводят раз в две недели или раз в три недели.

15

41. Способ по одному из пунктов 1 - 40, причем антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть вводят в 21-дневном цикле или 28-дневном цикле.

20

42. Способ по п. 1 - 41, причем антитело против PD-1 или против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть вводят параллельно с антителом против NKG2A или после одного цикла антитела против NKG2A.

25

43. Способ по одному из пунктов 1 - 42, причем компонент против EGFR вводят в дозе 6 мг/кг, 9 мг/кг или насыщающей дозе 9 мг/кг с последующим введением 6 мг/кг, причем необязательно компонент вводят раз в неделю или раз в две недели.

30

44. Способ по одному из пунктов 1 - 42, причем антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть вводят в дозе 15 мг/кг, причем необязательно антитело или часть вводят раз в три недели или раз в четыре недели.

45. Способ по одному из пунктов 1 - 44, причем антитела или антигенсвязывающие части рецептируют для внутривенной инфузии.

46. Способ лечения злокачественной солидной области поздней стадии у пациента, включающий введение пациенту антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно, причем антитело вводят в дозе 8, 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели путем внутривенной инфузии.

47. Способ лечения злокачественной солидной области поздней стадии у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно; и

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно,

причем антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в три недели путем внутривенной инфузии, и

причем после завершения 21-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в три недели путем внутривенной инфузии.

48. Способ лечения метастатического HER2⁺ рака желудка у пациента, включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 39 и 40, соответственно; и

в) антитела против HER2, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 159 и 160, соответственно,

причем необязательно рак является местнораспространенным и/или неоперабельным, и

причем необязательно стандартная терапия первой линии оказалась безуспешной для пациента.

49. Способ по п. 48, причем

антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели,

после завершения 21-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в три недели; и
5 антитело против HER2 вводят в дозе 15 мг/кг раз в три или четыре недели, причем антитела вводят путем внутривенной инфузии.

50. способ лечения метастатического колоректального рака у пациента,
10 включающий введение пациенту:

а) антитела против NKG2A, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 9 и 10, соответственно;

б) антитела против PD-1, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 69 и 70, соответственно; и

15 в) компонента против EGFR, включающего антитело против EGFR, включающее аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 139 и 140, соответственно, и антитела против EGFR, включающего аминокислотные последовательности HC и LC SEQ ID NO: 149 и 150, соответственно,

20 причем необязательно пациент имеет низкий статус микросателлитной нестабильности, и

причем необязательно пациент не имеет (I) мутации RAS в любом из следующих кодонов: кодоны 12 и 13 в экзоне 2, кодоны 59 и 61 в экзоне 3 и кодоны 117 и 146 в экзоне 4; и/или (II) мутации BRAF V600E.

25 51. Способ по п. 50, причем

антитело против NKG2A вводят в дозе 20, 100, 300, 750 или 1500 мг раз в две недели,

после завершения 28-дневного цикла введения антитела против NKG2A антитело против PD-1 вводят в дозе 200 мг раз в две недели; и

30 компонент против EGFR вводят в насыщающей дозе 9 мг/кг с последующим введением дозы 6 мг/кг раз в неделю или раз в две недели, причем антитела вводят путем внутривенной инфузии.

52. Способ по одному из пунктов 1 - 51, также включающий назначение пациенту лучевой терапии или введение по меньшей мере одного из средств, к которым относятся химиотерапевтический агент, противоопухолевое средство и антиангиогенное средство.

5

53. Способ по одному из пунктов 35 - 52, причем лечение приводит к одному или нескольким следующим результатам:

- а) улучшение частоты объективных ответов;
- б) улучшение частоты клинической эффективности;
- в) улучшение длительности ответа;
- г) увеличение выживаемости без прогрессирования; и
- д) увеличение общей выживаемости.

10

54. Полиспецифическое антитело, специфически связывающееся с:

15

- а) человеческим NKG2A и человеческим PD-1;
- б) человеческим NKG2A и человеческим PD-L1;
- в) человеческим NKG2A, человеческим PD-1 и человеческим EGFR;
- г) человеческим NKG2A, человеческим PD-1 и человеческим HER2;
- д) человеческим NKG2A, человеческим PD-L1 и человеческим EGFR;

20 или

- е) человеческим NKG2A, человеческим PD-L1 и человеческим HER2.

55. Полиспецифическое антитело по п. 54, включающее:

25

а) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A по одному из пунктов 1 - 5 и антигенсвязывающий домен антитела против PD-1 по одному из пунктов 6 - 9;

б) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A по одному из пунктов 1 - 5 и антигенсвязывающий домен антитела против PD-L1 по одному из пунктов 10 - 13;

30

в) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A по одному из пунктов 1 - 5, антигенсвязывающий домен антитела против PD-1 по одному из пунктов 6 - 9 и антигенсвязывающую часть одного или двух антител против EGFR по одному из пунктов 14 - 17;

г) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A по одному из пунктов 1 - 5, антигенсвязывающий домен антитела против PD-1 по одному из пунктов 6 - 9 и антигенсвязывающую часть антитела против HER2 по одному из пунктов 21 - 25;

5 д) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A по одному из пунктов 1 - 5, антигенсвязывающий домен антитела против PD-L1 по одному из пунктов 10 - 13 и антигенсвязывающую часть одного или двух антител против EGFR по одному из пунктов 14 - 17; или

10 е) антигенсвязывающий домен антитела против NKG2A по одному из пунктов 1 - 5, антигенсвязывающий домен антитела против PD-L1 по одному из пунктов 10 - 13 и антигенсвязывающую часть антитела против HER2 по одному из пунктов 21 - 25.

15 56. Фармацевтическая композиция, включающая антитело против NKG2A или его антигенсвязывающую часть по одному из пунктов 1 - 5, и также включающая:

а) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть;

б) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть;

20 в) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть и компонент против EGFR;

г) антитело против PD-1 или его антигенсвязывающую часть и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть;

д) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть и компонент против EGFR; или

25 е) антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающую часть и антитело против HER2 или его антигенсвязывающую часть;

и фармацевтически приемлемое формообразующее.

30 57. Фармацевтическая композиция по п. 56, причем антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 6 - 9.

58. Фармацевтическая композиция по п. 56, причем антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 10 - 13.

5 59. Фармацевтическая композиция по одному из пунктов 56 - 58, причем компонент против EGFR является таким, как определено в одном из пунктов 14 - 20.

10 60. Фармацевтическая композиция по одному из пунктов 56 - 58, причем антитело против HER2 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 21 - 25.

61. Фармацевтическая композиция, включающая антитела согласно способу по одному из пунктов 1 - 53.

15

62. Фармацевтическая композиция по одному из пунктов 56 - 61 для применения в лечении человека согласно способу по одному из пунктов 1 - 53.

20 63. Антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть по одному из пунктов 1 - 5 для применения с целью повышения иммунитета у пациента, который в этом нуждается, в комбинации с:

а) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью;

б) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью;

25 в) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR;

г) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью;

д) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR; или

30 е) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью.

64. Антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть для применения по п. 63, причем антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 6 - 9.

5 65. Антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть для применения по п. 63, причем антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 10 - 13.

10 66. Антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть для применения по одному из пунктов 63 - 65, причем компонент против EGFR является таким, как определено в одном из пунктов 14 - 20.

15 67. Антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть для применения по одному из пунктов 63 - 65, причем антитело против HER2 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 21 - 25.

20 68. Антитело против NKG2A или его антигенсвязывающая часть по одному из пунктов 1 - 5 в комбинации с:

а) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 6 - 9;

б) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 10 - 13;

25 в) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 6 - 9 и компонентом против EGFR по одному из пунктов 14 - 20;

г) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 6 - 9 и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 21 - 25;

30 д) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 10 - 13 и компонентом против EGFR по одному из пунктов 14 - 20; или

е) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 10 - 13 и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 21 - 25

5 для применения в лечении человека согласно способу по одному из пунктов 1 - 53.

69. Применение антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части по одному из пунктов 1 - 5 в комбинации с:

- а) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью;
- 10 б) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью;
- в) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR;
- г) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью;
- 15 д) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и компонентом против EGFR; или
- е) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью

20 для производства медикамента для повышения иммунитета у пациента, который в этом нуждается.

70. Применение по п. 69, причем антитело против PD-1 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 6 - 9.

25 71. Применение по п. 69, причем антитело против PD-L1 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 10 - 13.

30 72. Применение по одному из пунктов 69 - 71, причем компонент против EGFR является таким, как определено в одном из пунктов 14 - 20.

73. Применение по одному из пунктов 69 - 71, причем антитело против HER2 или его антигенсвязывающая часть являются такими, как определено в одном из пунктов 21 - 25.

5 74. Применение антитела против NKG2A или его антигенсвязывающей части по одному из пунктов 1 - 5 в комбинации с:

а) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 6 - 9;

10 б) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 10 - 13;

в) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 6 - 9 и компонентом против EGFR по одному из пунктов 14 - 20;

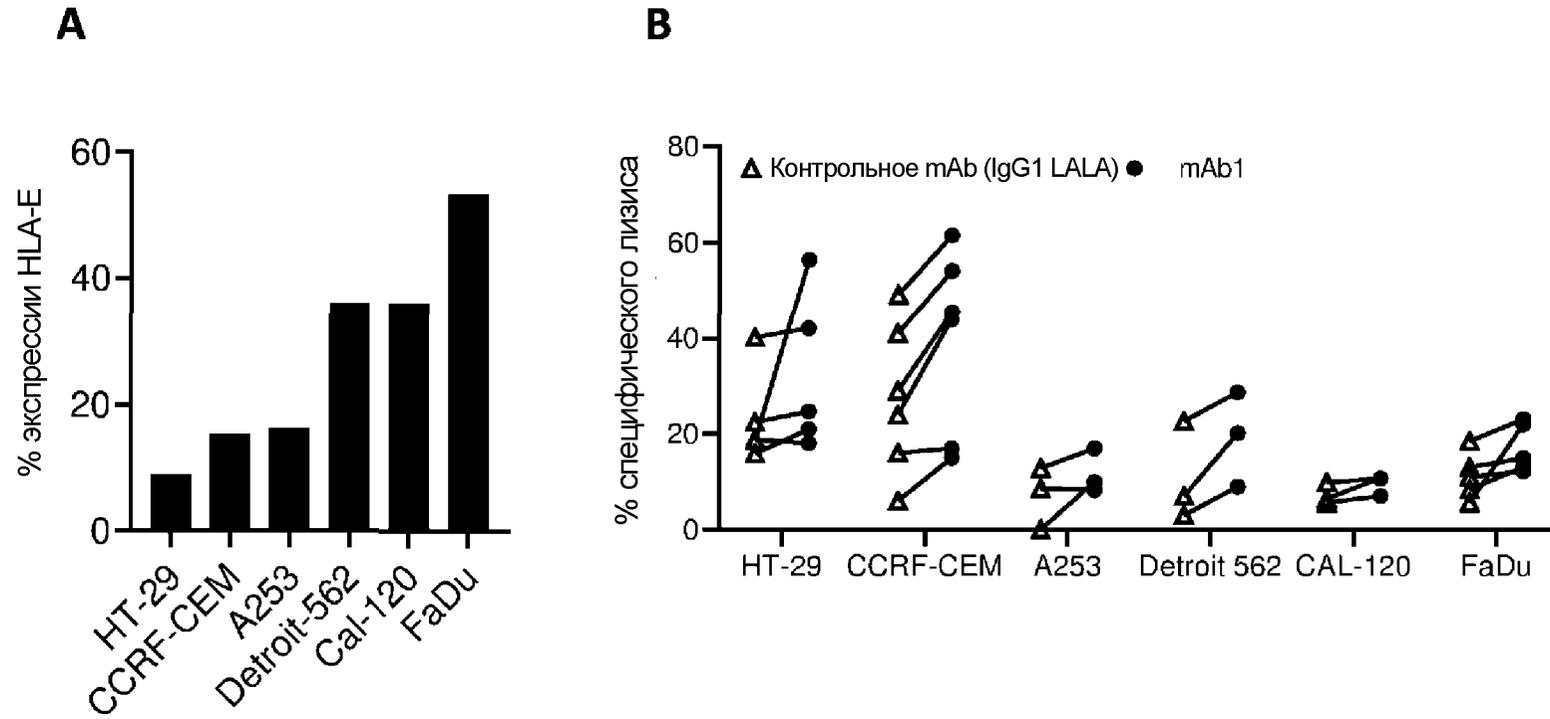
15 г) антителом против PD-1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 6 - 9 и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 21 - 25;

д) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 10 - 13 и компонентом против EGFR по одному из пунктов 14 - 20; или

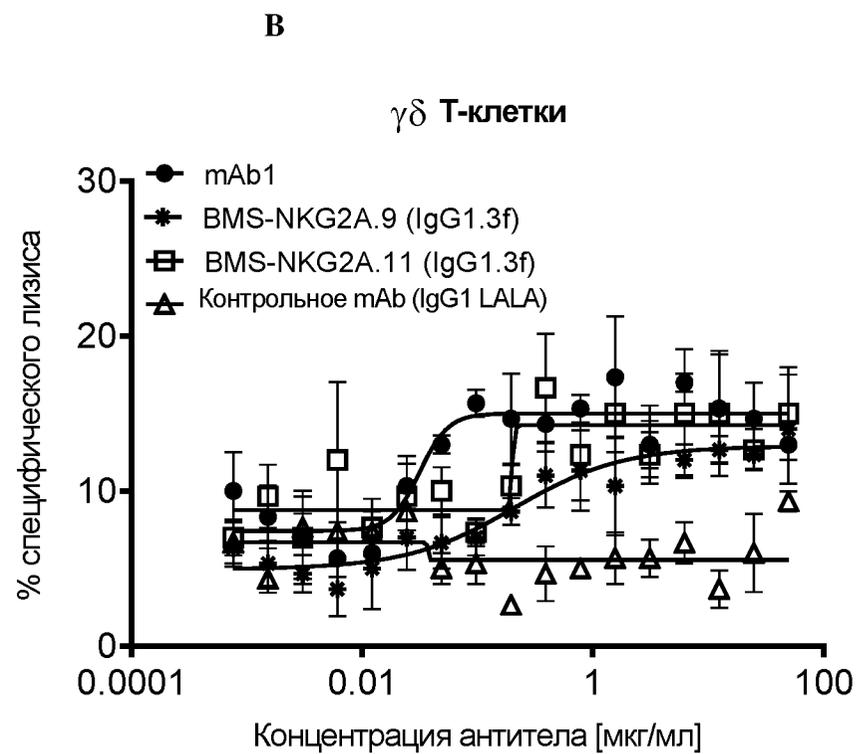
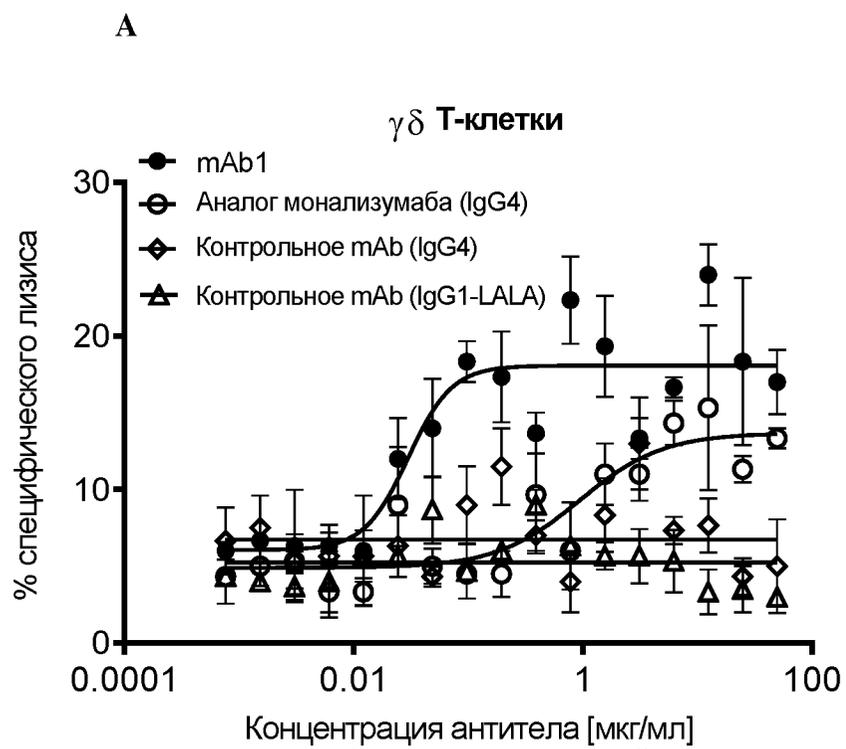
20 е) антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 10 - 13 и антителом против HER2 или его антигенсвязывающей частью по одному из пунктов 21 - 25

для производства медикамента для повышения иммунитета у пациента согласно способу по одному из пунктов 1 - 53.

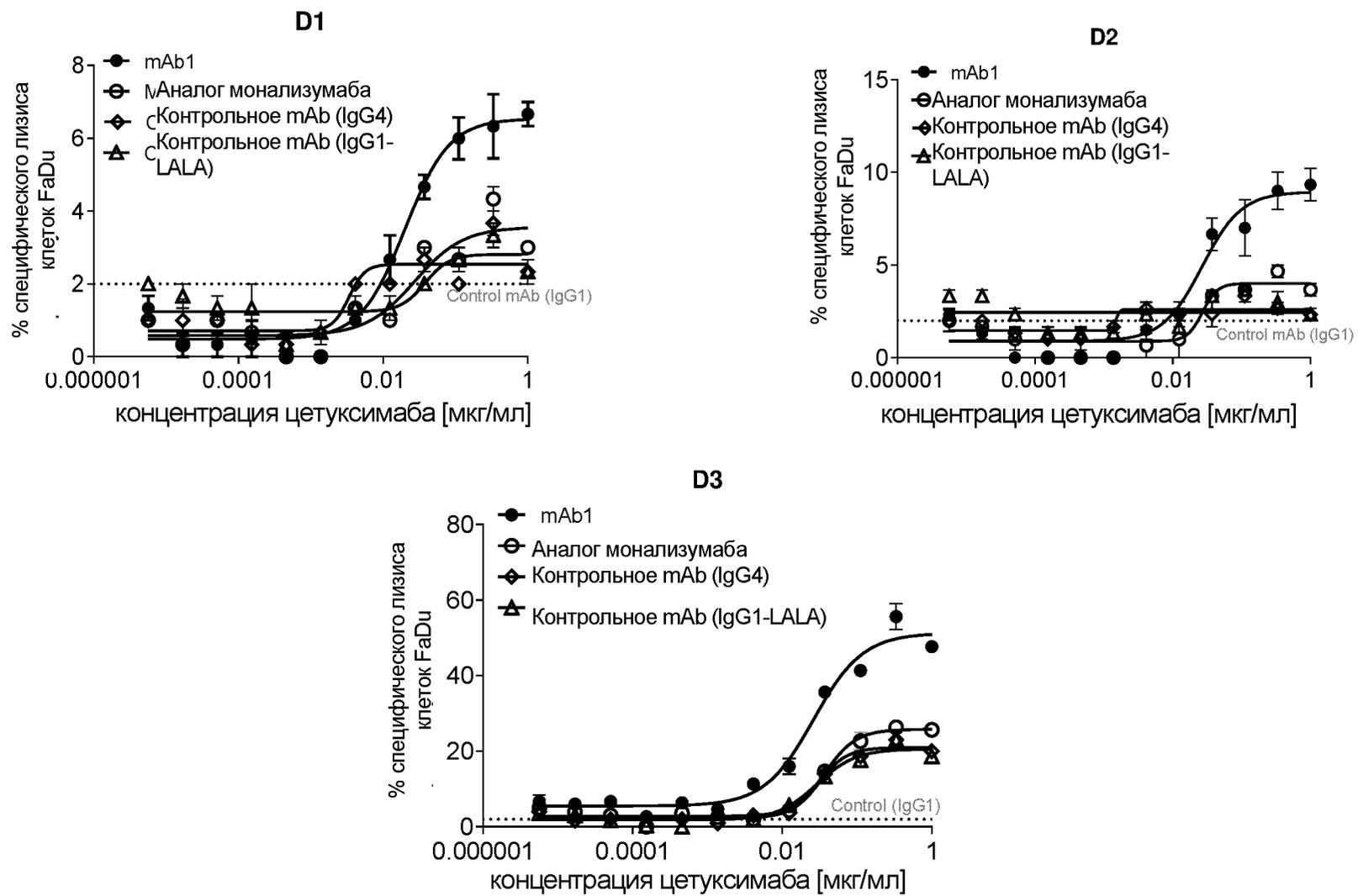
25



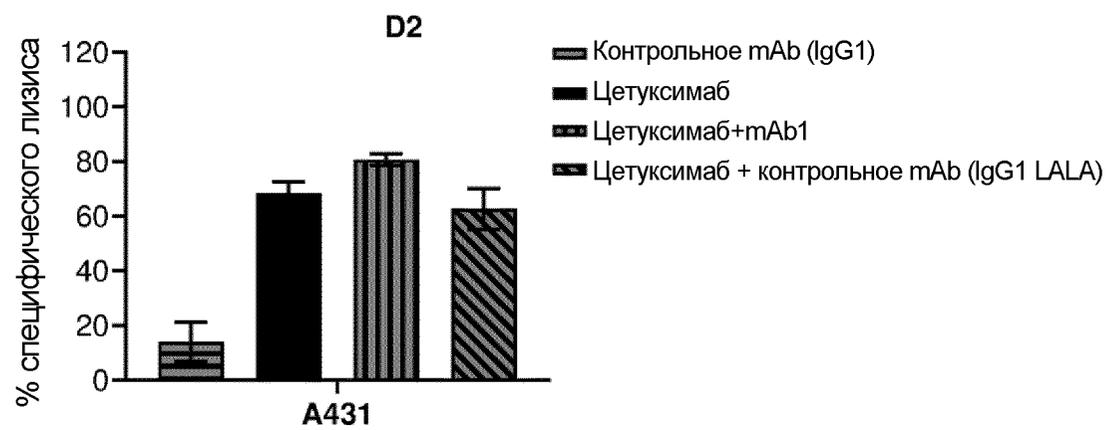
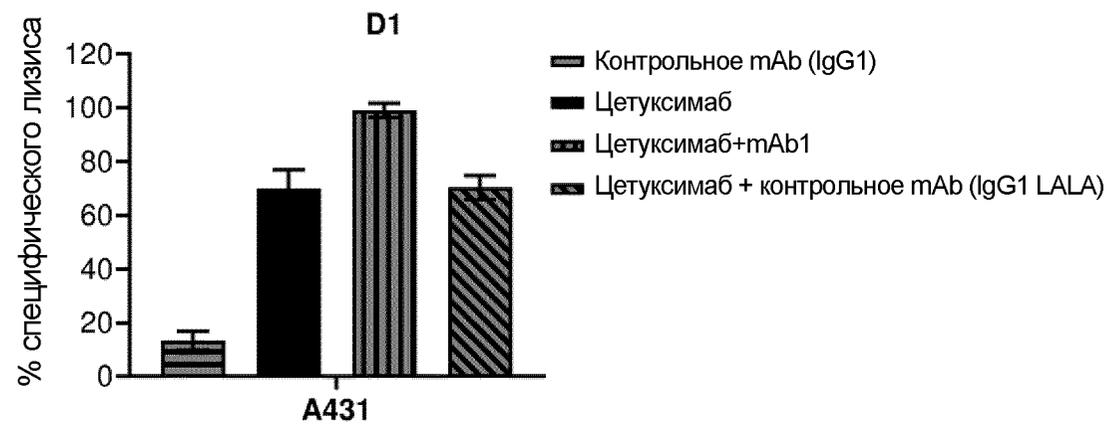
ФИГ. 1



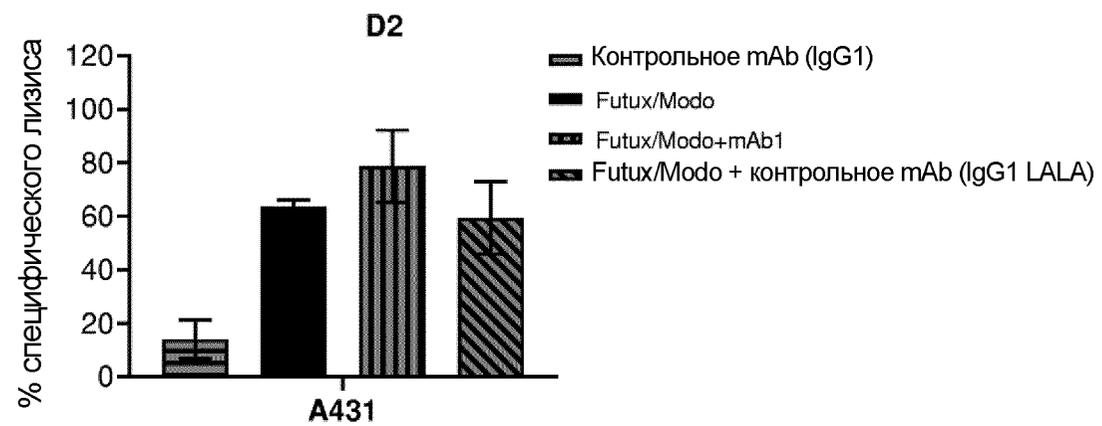
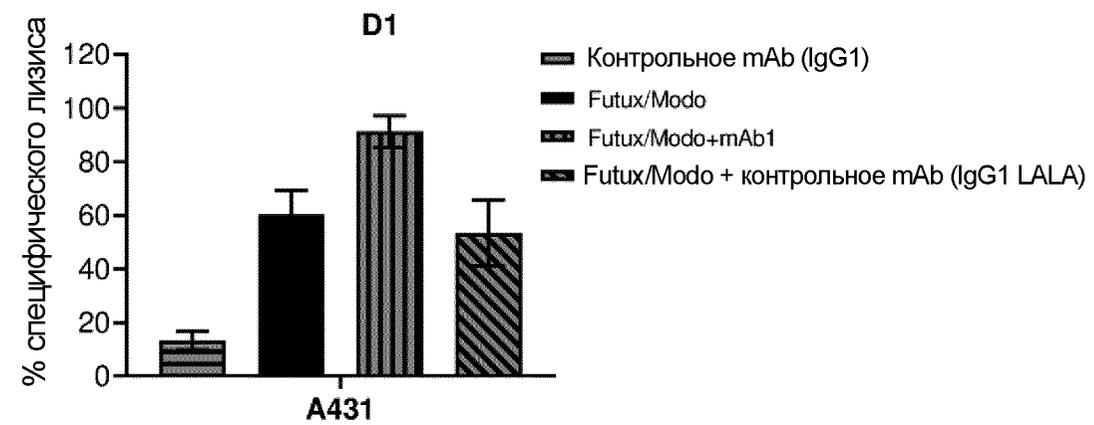
ФИГ. 2



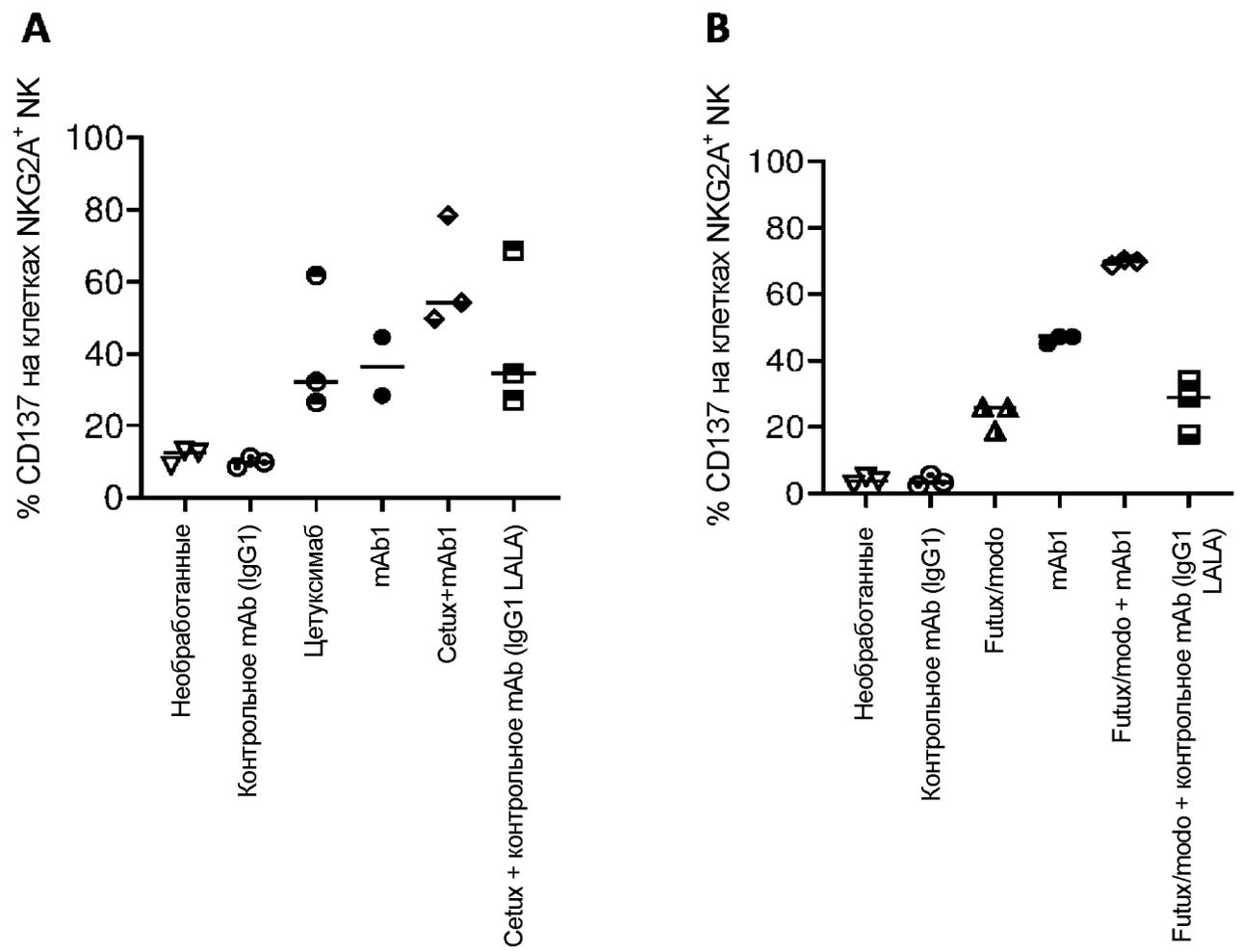
ФИГ. 3



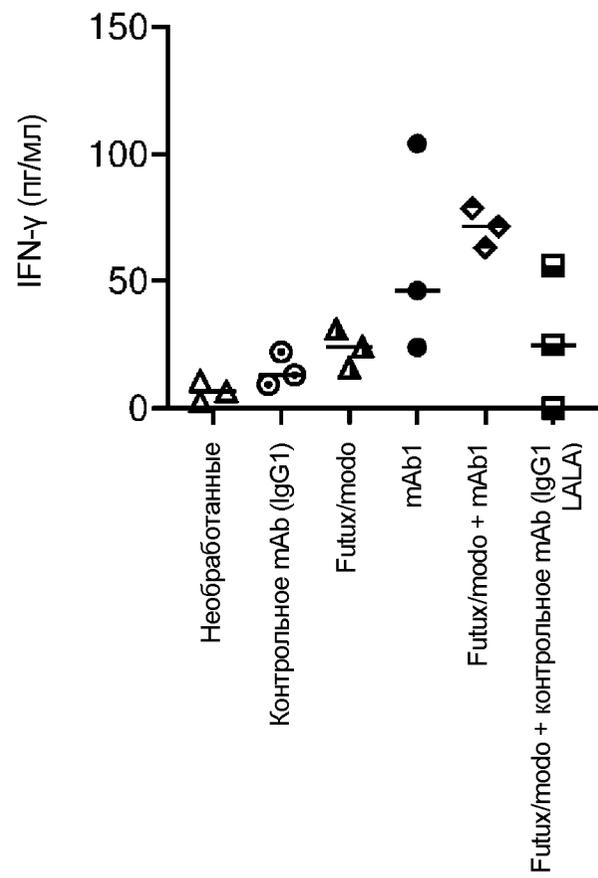
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

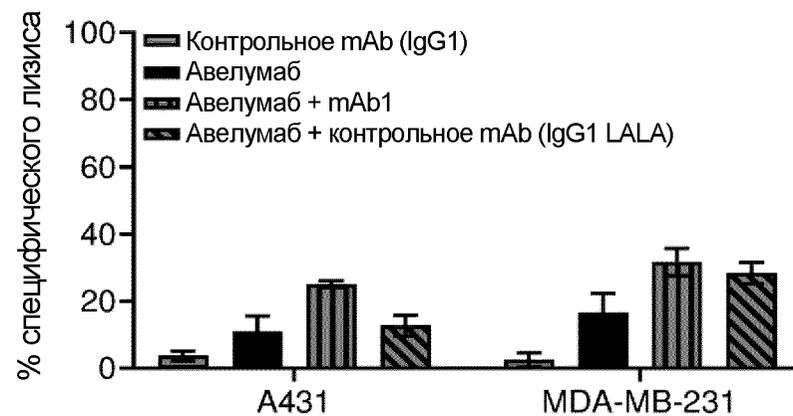


ФИГ. 5

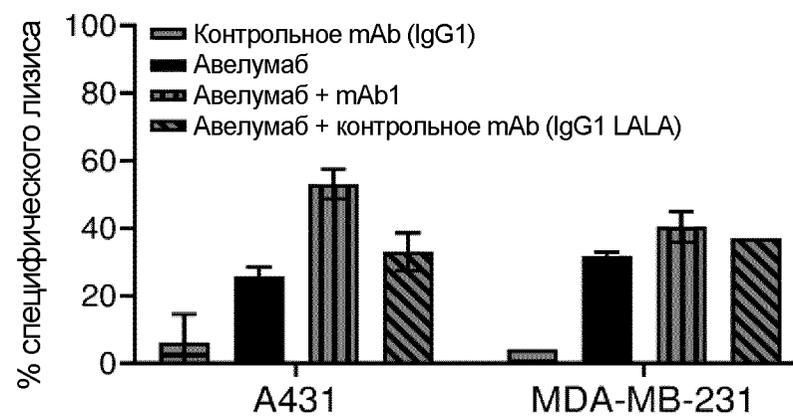


ФИГ. 6

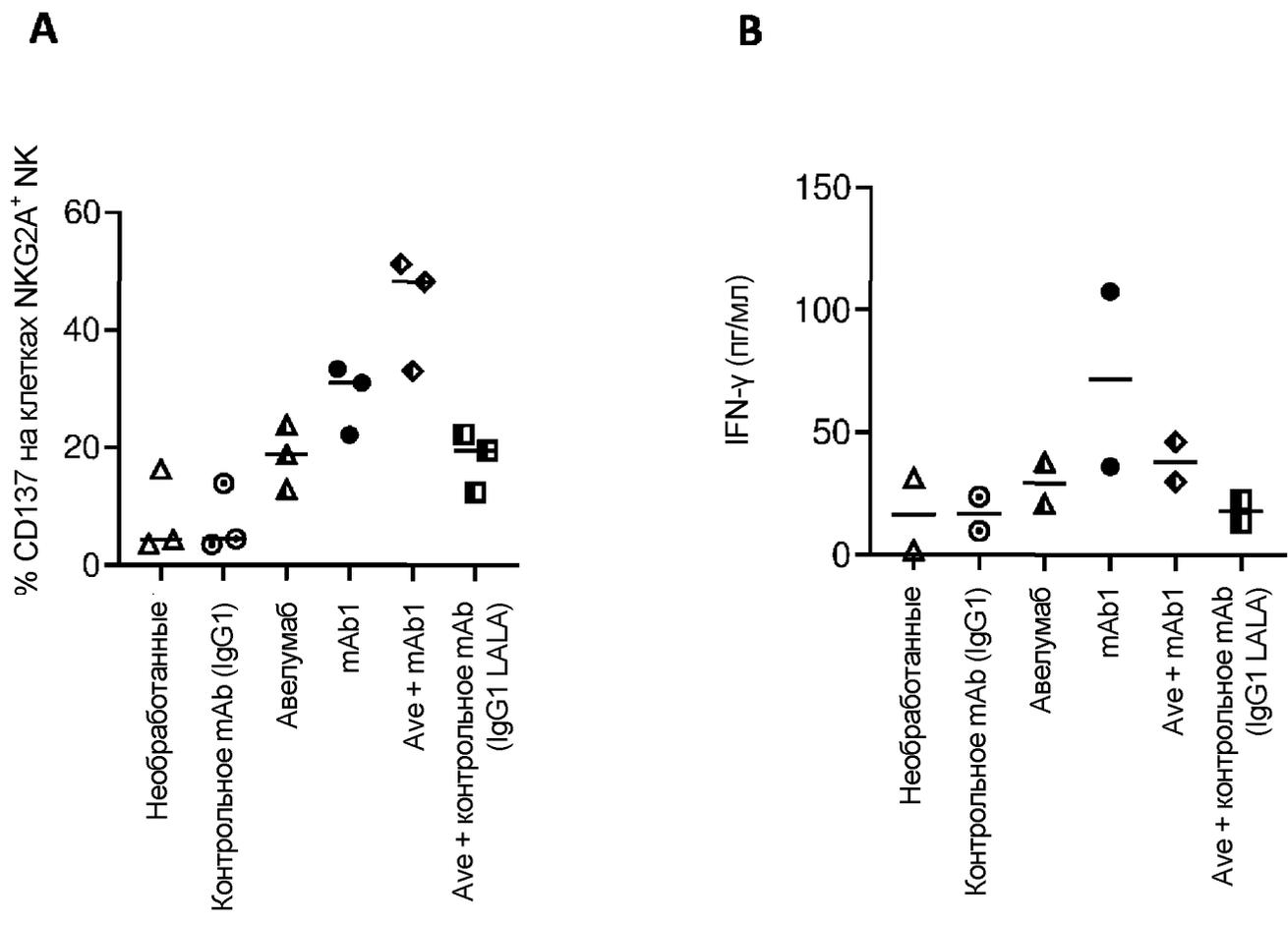
D1



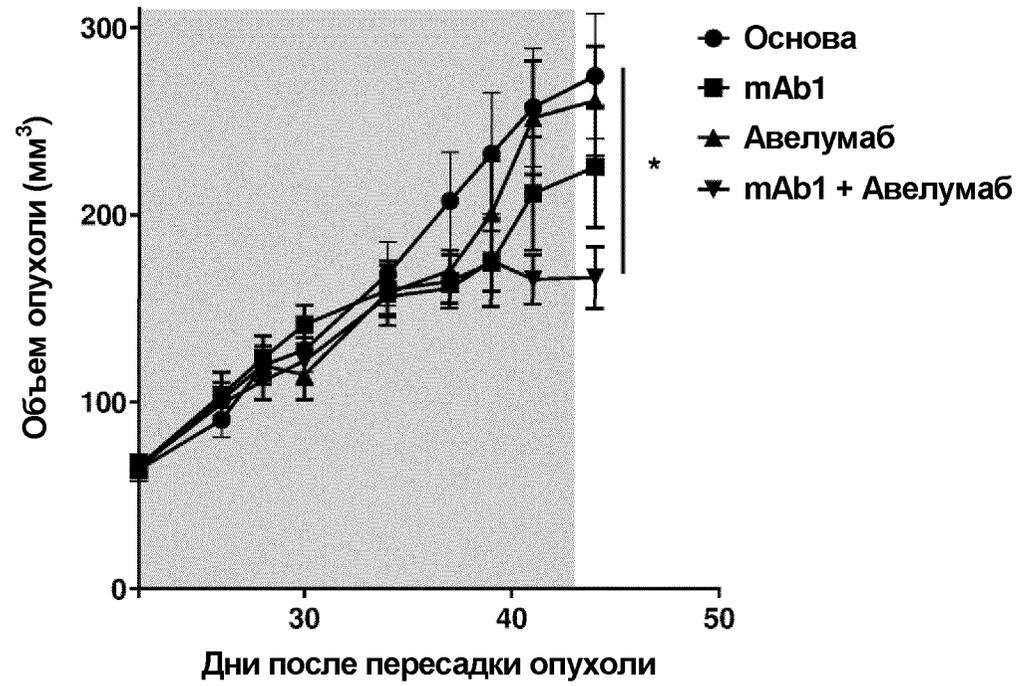
D2



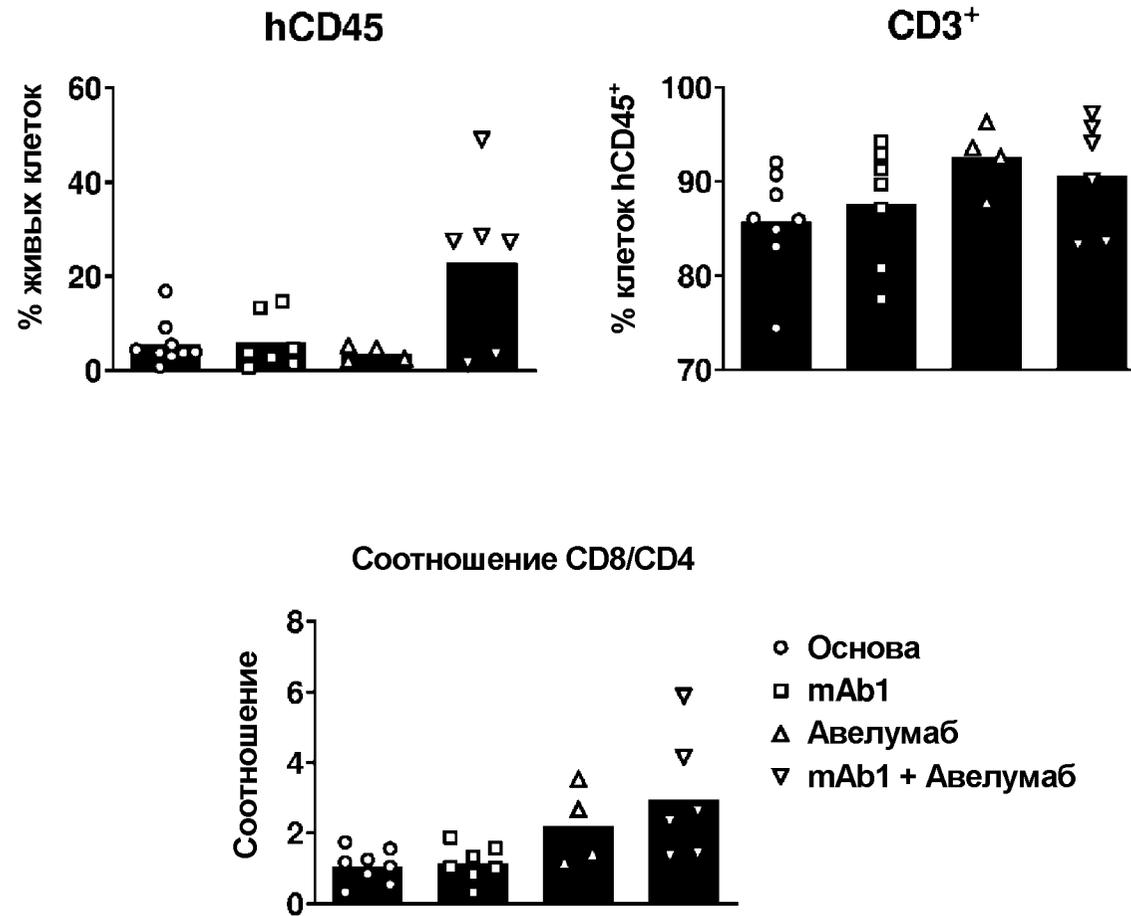
ФИГ. 7



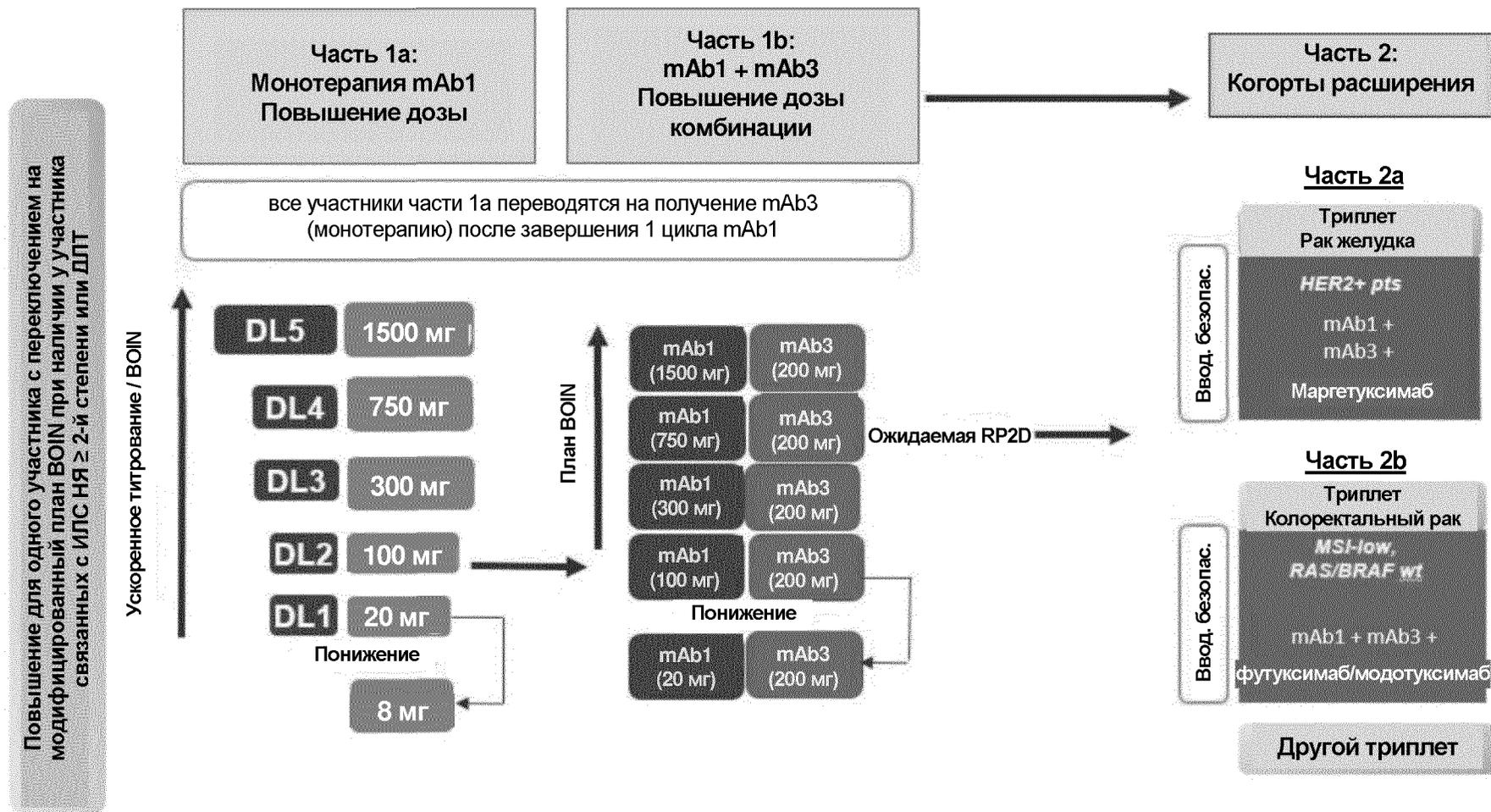
ФИГ. 8



ФИГ. 9А

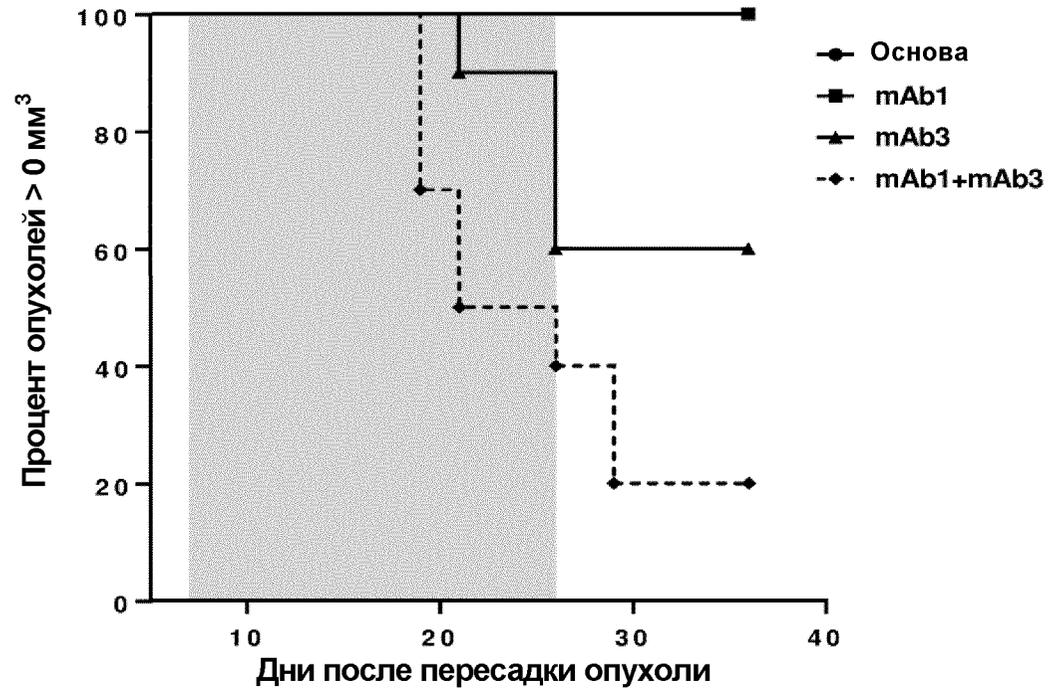


ФИГ. 9В

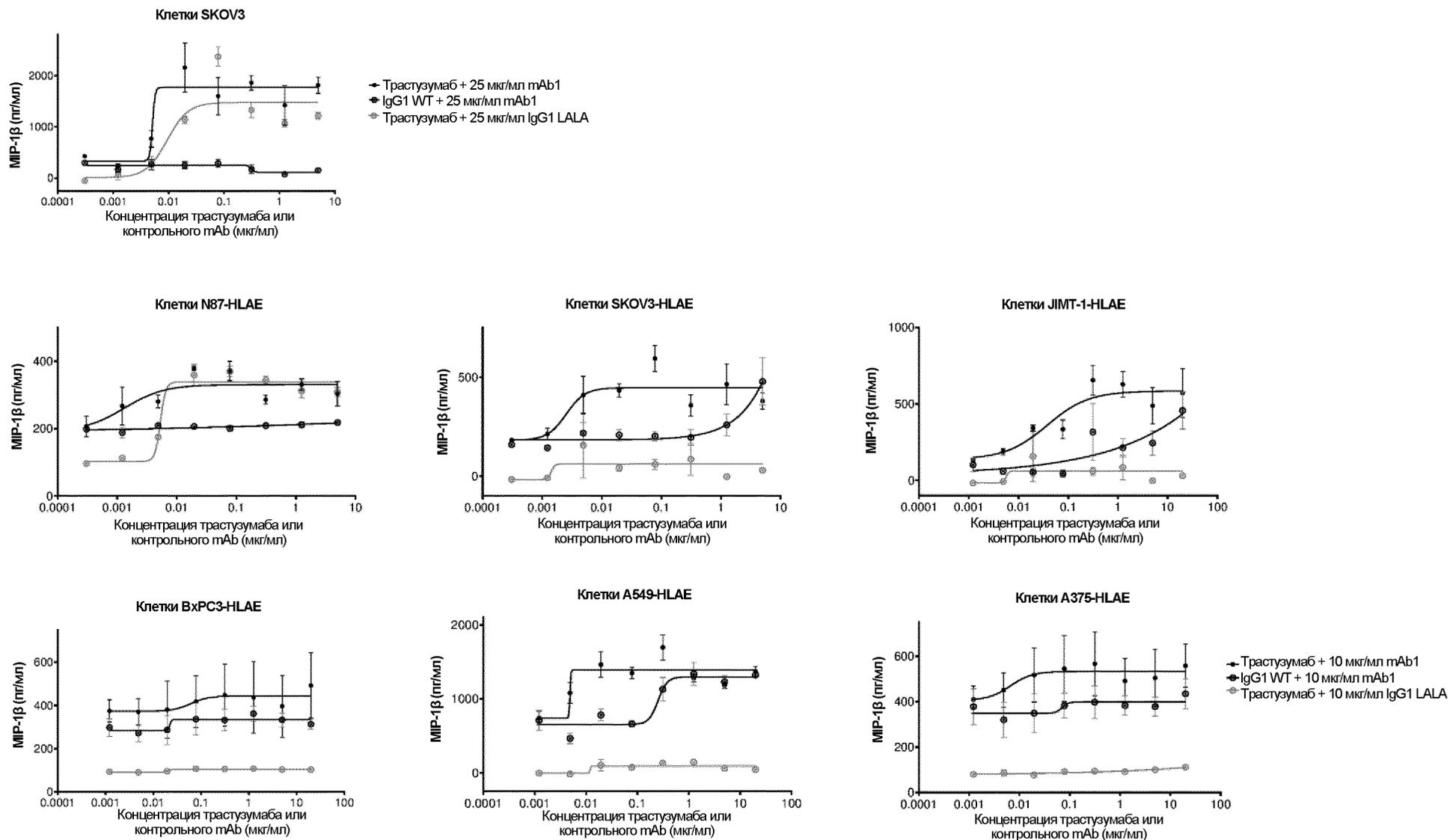


ФИГ. 10

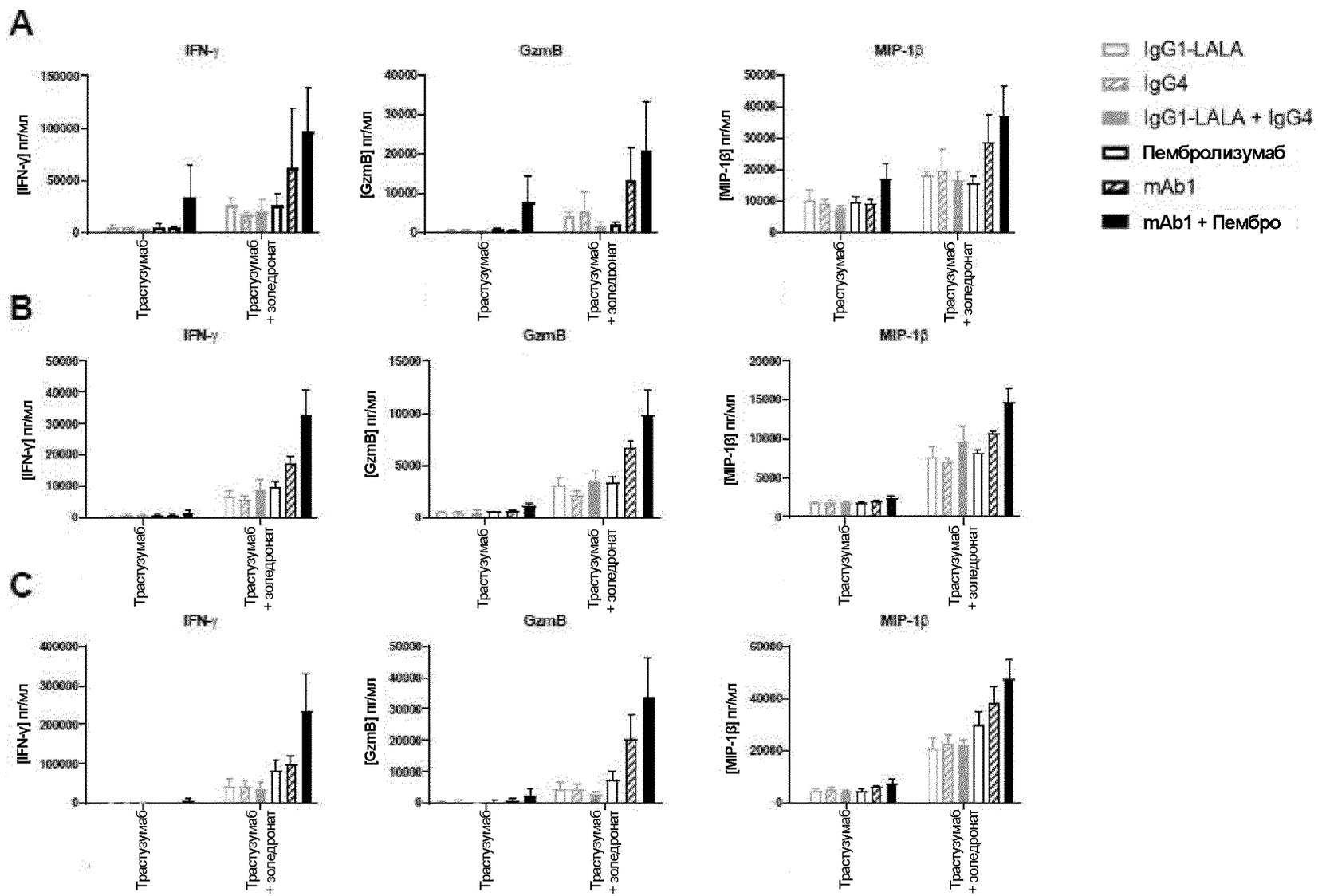
MC38-HLAE у мышей hNKG2A/hCD94 KI



ФИГ. 11

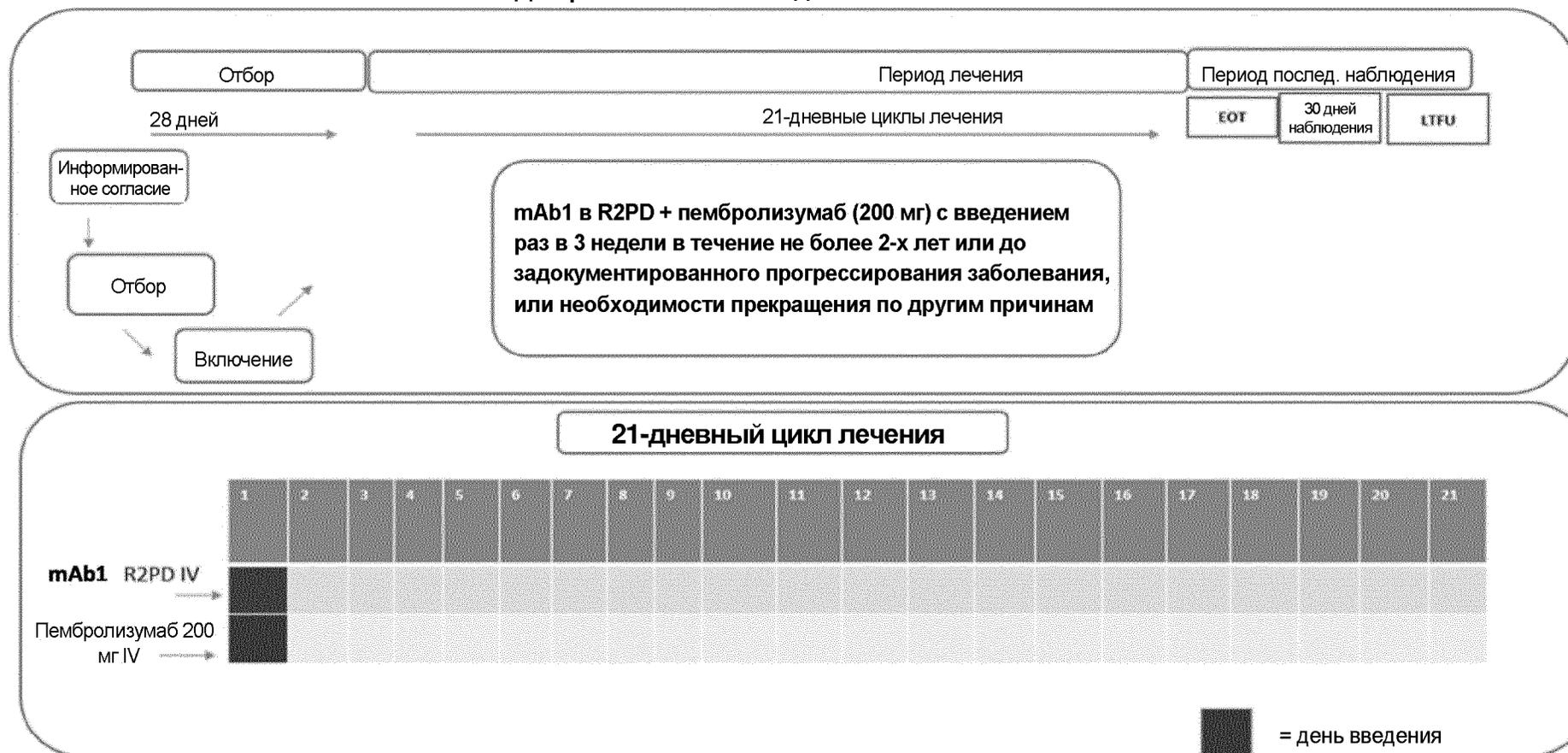


ФИГ. 12



ФИГ. 13

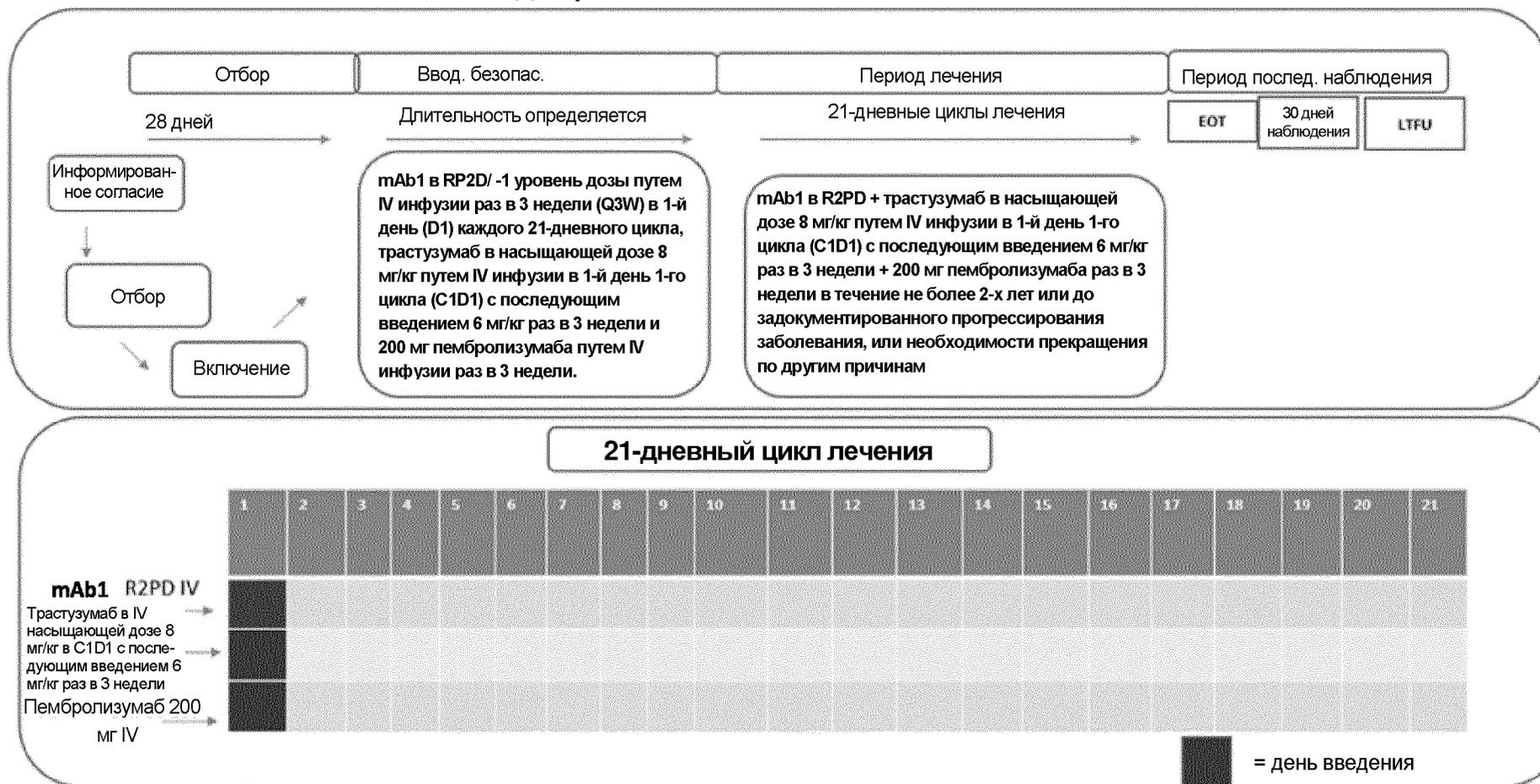
Диаграмма плана исследования КРР



EOT – конец курса лечения, IV = внутривенно, LTFU = длительное наблюдение

ФИГ. 14

Диаграмма плана исследования РЖ



EOT – конец курса лечения, IV = внутривенно, LTFU = длительное наблюдение

ФИГ. 15